

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I



**FUNCIONALIZACIÓN DE CARBONIL- β -LACTAMAS MEDIANTE
REACCIONES DE ADICIÓN Y PROCESOS MULTICOMPONENTE.
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DE
INTERÉS BIOLÓGICO**

TESIS DOCTORAL DE:
RICARDO CALLEJO MARTÍNEZ
BAJO LA DIRECCIÓN DE:
BENITO ALCAIDE
M^a PILAR RUIZ
CRISTINA ARAGONCILLO

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Departamento de Química Orgánica I



**FUNCIONALIZACIÓN DE CARBONIL- β -LACTAMAS MEDIANTE
REACCIONES DE ADICIÓN Y PROCESOS MULTICOMPONENTE.
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DE
INTERÉS BIOLÓGICO**

TESIS DOCTORAL

RICARDO CALLEJO MARTÍNEZ

Madrid, 2013

D. Benito Alcaide Alañón, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, **Dña. M^a Pilar Ruiz González**, Profesora Titular de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, y **Dña. Cristina Aragoncillo Abánades**, Profesora Titular de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria, titulada **FUNCIONALIZACIÓN DE CARBONIL- β -LACTAMAS MEDIANTE REACCIONES DE ADICIÓN Y PROCESOS MULTICOMPONENTE. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DE INTERÉS BIOLÓGICO**, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, por el Licenciado en Química D. Ricardo Callejo Martínez, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 18 de Febrero de 2013

Fdo. Prof. Benito Alcaide, Prof. M^a Pilar Ruiz y Prof. Cristina Aragoncillo

A mi familia y amigos

“El investigador sufre las decepciones, los largos meses pasados en una dirección equivocada, los fracasos. Pero los fracasos son también útiles, porque, bien analizados, pueden conducir al éxito. Y para el investigador no existe alegría comparable a la de un descubrimiento, por pequeño que sea.”

(Alexander Fleming)

La presente Memoria ha sido dirigida por el Prof. Benito Alcaide, la Prof. M^a Pilar Ruiz y la Prof. Cristina Aragoncillo, a quienes quiero agradecer la confianza que han depositado en mí, así como el entusiasmo, la entrega y dedicación que han demostrado siempre. Vuestra colaboración conjunta ha hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

El trabajo recogido en esta Memoria forma parte de proyectos de investigación financiados por el MEC (Referencia CTQ2006-10292), el MICINN (Referencia CTQ2009-09318), la UCM-BSCH (Referencia GR58/08) y la CAM (Referencia S2009/PPQ-1752), y se ha realizado gracias a la concesión de una beca FPU del Ministerio de Ciencia e Innovación, organismo al que también deseo expresar mi agradecimiento por permitir dedicarme íntegramente a este trabajo.

Asimismo, quiero dar especialmente las gracias al Dr. Pedro Almendros, por su interés en este trabajo, así como por su apoyo moral y científico, y a la Prof. Carmen Pardo, por permitirme invadir su despacho, aconsejarme y hacer tan amenos mis comienzos en el laboratorio con sus vivencias y conversaciones.

Son muchas las personas que he conocido y me han ayudado durante esta etapa, por lo que me llevo grandes amigos. Muchas gracias a todos mis compañeros del grupo: Amparo, Fran, Gonzalo, José Miguel, María, T. Naranjo, T. Quirós y Sara por hacer el día a día más agradable y ayudarme siempre que lo he necesitado, y en especial, a Gema, con quien comencé a trabajar y me enseñó todo, por ser tan buena gente y la mejor compañera de laboratorio, a Teresa, por su apoyo, todos sus consejos y por hacerme reír tanto, sacándome una carcajada hasta en los momentos más bajos, y a Rocío, por su complicidad, y por demostrarme todo su cariño al compartir tantos buenos ratos. También agradezco la compañía y colaboración de otras personas que han pasado por el laboratorio: Jakob, Jorge, Martín, Nacho, Paco, Pawel y, muy especialmente, a Pedro, por su contribución a esta Tesis y tratarme siempre tan bien.

Además, estoy profundamente agradecido al Prof. Guy. C. Lloyd-Jones de la Universidad de Bristol, por permitirme trabajar en su grupo de investigación, transmitiéndome su entusiasmo por los mecanismos de reacción y sus conocimientos sobre marcaje isotópico, haciendo de mi estancia allí un periodo tremendamente formativo. Doy las gracias también a todos mis compañeros de laboratorio en Bristol, a Louise por su apoyo científico y, en especial, a Alastair, Álvaro y Bertram por brindarme su amistad.

También doy las gracias a Cristina y Menchu por todos los momentos vividos, así como a muchas otras personas del Departamento por su interés en mi formación. Particularmente, agradezco a Javi su amistad y la realización de los infrarrojos, y a Lola su buena disposición y ayuda, especialmente durante los experimentos de resonancia a alta temperatura.

Como no, debo agradecer a mis compañeros: Ángel, Bea, Diego, Kike, Mamen, Nacho, Pedro y Pili todo lo que hemos compartido dentro y fuera del Doctorado, y vuestro apoyo incondicional desde que nos conocimos en los cursos. También quiero dar las gracias a mis compañeros de Licenciatura: Javi, Laura, Marisa, Mariu, Marta, Nacho y muchos más, así como de manera especial a Rubén, por todo lo vivido durante la carrera y por vuestra amistad.

Deseo dar las gracias igualmente a todos mis buenos amigos, que no son pocos, ajenos a este mundo de la Química y que, de una manera u otra, me habéis aportado muchísimo en el terreno personal, especialmente a Carlos y Tamara, por demostrarme vuestra fidelidad desde que éramos unos niños hasta hoy.

Finalmente, agradezco profundamente a mis padres y a mi hermano, así como a mis tíos, primos y resto de familiares, el haber aguantado todas mis quejas durante este periodo y estar ahí en todo momento, regalándome siempre vuestro cariño y apoyo.

Sin cada uno de vosotros nada de esto hubiera sido posible. Mil gracias a todos de corazón por haber contribuido a superar esta etapa de mi vida.

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de esta Memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Cabrero, G.; Callejo, R.; Ruiz, M. P.
“Iridium-Promoted Acyloxyallylation Reaction of Azetidine-2,3-diones in Aqueous Media: A New Route to Densely Functionalized 3-Substituted 3-Hydroxy- β -lactams”
Eur. J. Org. Chem. **2008**, 4434-4439.
2. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Callejo, R.; Ruiz, M. P.; Torres, M. R.
“Rhodium-Catalyzed Synthesis of 3-Hydroxy- β -lactams via Oxonium Ylide Generation: Three-Component Reaction between Azetidine-2,3-diones, Ethyl Diazoacetate, and Alcohols”
J. Org. Chem. **2009**, 74, 8421-8424.
3. Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Callejo, R.; Ruiz, M. P.; Arnó, M.; Domingo, L. R.
“Ring Expansion *versus* Cyclization in 4-Oxoazetidine-2-carbaldehydes Catalyzed by Molecular Iodine: Experimental and Theoretical Study in Concert”
Adv. Synth. Catal. **2010**, 352, 1688-1700.
4. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Callejo, R.; Ruiz, M. P.; Torres, M. R.
“Diastereoselective Synthesis of β -Lactam–Oxindole Hybrids Through a Three-Component Reaction of Azetidine-2,3-diones, α -Diazo-oxindoles, and Alcohols Catalyzed by $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ”
Eur. J. Org. Chem. **2012**, 2359-2366.
5. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Callejo, R.; Ruiz, M. P.; Torres, M. R.
“Regio- and Diastereoselective Synthesis of β -Lactam-Triazole Hybrids *via* Passerini/CuAAC Sequence”
J. Org. Chem. **2012**, 77, 6917-6928.

Abreviaturas utilizadas en esta Memoria

En la presente Tesis Doctoral se han utilizado las abreviaturas y acrónimos recomendados en “*Guidelines for Authors*” (*J. Org. Chem.* updated version January **2013**). También se han utilizado las indicadas a continuación:

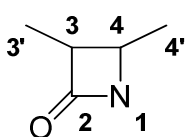
A4CR	reacción de Asinger de cuatro componentes
ac.	acuoso
Aldeh.	aldehído
anh.	anhidro
Asc	ascorbato
B3CR	reacción de Biginelli de tres componentes
BINOL	1,1'-binaftaleno-2,2'-diol
BQ	benzoilquinina
BQd	O-benzoilquinidina
c	concentración
cc.	concentrado
c.c.f.	cromatografía en capa fina
CDI	carbonildiimidazol
CoA	coenzima A
col.	colaboradores
cond.	condiciones
conv.	conversión
Cp*	pentametilciclopentadienilo
CuAAC	cicloadición azida-alquino catalizada por cobre
DAST	trifluoruro de <i>N,N</i> -dietilaminoazufre
DOS	síntesis orientada a la diversidad estructural
Diox	(<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo

DIPEA	diisopropiletilamina
Dmb	2,4-dimetoxibencilo
e.d.	exceso diastereomérico
e.e.	exceso enantiomérico
Ent.	entrada
eq.	equivalente químico
ET	estado de transición
Ft	ftalimido
GEA	grupo electroattractor
H4CR	reacción de Hantzsch de cuatro componentes
IBX	ácido <i>o</i> -yodoxibenzoico
IMCR	reacción multicomponente basada en isonitrilos
M3CR	reacción de Mannich de tres componentes
MCR	reacción multicomponente
NME	<i>N</i> -metilefedrina
P3CR	reacción de Passerini de tres componentes
Pet3CR	reacción de Petasis de tres componentes
P.f.	punto de fusión
pmc	2,2,5,7,8-pentametil-6-sulfonilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
PNB	<i>p</i> -nitrobenzoílo
PNP	<i>p</i> -nitrofenilo
Prod.	Producto
PS3CR	reacción de Passerini-Smiles de tres componentes
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
r.d.	relación de diastereoisómeros
ref.	referencia

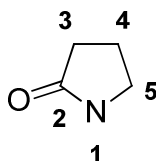
Rto.	Rendimiento
RuAAC	cicloadición azida-alquino catalizada por rutenio
S3CR	reacción de Strecker de tres componentes
sat.	disolución acuosa saturada
Ser	serina
t.a.	temperatura ambiente
TADDOL	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-bis(difenilhidroximetil)-2,2-dimetildioxolano
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSCN	cianuro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSTf	triflato de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TBTA	tris(benciltriazol)
TCPE	tris(carboxietilo)fosfina
<i>tet</i>	tetraédrico
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
TfOH	ácido triflico
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
TMSCN	cianuro de trimetilsililo
TMSOTf	triflato de trimetilsililo
TosMIC	tosilmetilisonitrilo
U3CR	reacción de Ugi de tres componentes
U4CR	reacción de Ugi de cuatro componentes

Nomenclatura y numeración utilizada en esta Memoria

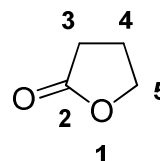
Con el fin de facilitar la lectura y garantizar la concordancia en la asignación de las señales, se ha prescindido de la nomenclatura y numeración sistemática en la presente Tesis Doctoral. Así, todos los compuestos lactámicos se han nombrado, siempre que ha sido posible, como derivados del núcleo de 2-azetidinona o 2-pirrolidinona. Asimismo, los ésteres cíclicos de cinco miembros se han nombrado como derivados de γ -butirolactona. Cada una de las estructuras se ha numerado comenzando por el heteroátomo (N, O) y continuando por el grupo carbonilo. Las posiciones contiguas a los carbonos β -lactámicos 3 y 4 se han denotado como 3' y 4', respectivamente. Por lo tanto, la numeración y nomenclatura de los compuestos sintetizados en esta Memoria es la que se indica a continuación:



β -lactama
(2-azetidinona)



γ -lactama
(2-pirrolidinona)



γ -butirolactona

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	3
I. ANTECEDENTES GENERALES	13
I.1. Actividad biológica de las β-lactamas	13
I.1.1. Antibióticos β -lactámicos	13
I.1.2. Actividad no antibiótica	19
I.2. Síntesis de β-lactamas monocíclicas	22
I.2.1. Síntesis de β -lactamas por reacción de Staudinger.....	25
I.2.2. Reacción de Staudinger asimétrica	28
I.2.3. Mecanismo de la reacción de Staudinger	40
I.3. El núcleo β-lactámico como sintón en Química Orgánica: ruptura selectiva del enlace N1–C2 en el anillo de 2-azetidinona	47
I.4. Reacciones de adición nucleófila sobre carbonil-β-lactamas	60
I.5. Reacciones multicomponente	69
II. REACCIÓN DE ACILOXIALILACIÓN DE AZETIDIN-2,3-DIONAS EN MEDIO ACUOSO	77
II.1. Antecedentes	77
II.1.1. Reacciones de aciloxialilación	78
II.2. Discusión de resultados	88
II.2.1. Preparación de materiales de partida: síntesis de azetidin-2,3-dionas 1	89
II.2.2. Reacción de aciloxialilación en medio acuoso.....	92
II.2.3. Síntesis de dioles β -lactámicos 6	96
II.2.4. Estructura y configuración de los ésteres 5 y los alcoholes alílicos 6 ...	98
II.3. Parte experimental.....	103
II.3.1. General.....	103

II.3.1.1. Disolventes, técnicas generales y reactivos	103
II.3.1.2. Técnicas instrumentales	104
II.3.2. Síntesis de bromuros de 3-aciloxialilo	105
II.3.3. Síntesis de 3-acetoxi- β -lactamas 3	105
II.3.4. Síntesis de 3-hidroxi- β -lactamas 4	106
II.3.5. Síntesis de azetidin-2,3-dionas 1	106
II.3.6. Procedimiento de síntesis de β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas 5 por reacción de aciloxialilación	106
II.3.7. Procedimiento de síntesis de dioles β -lactámicos 6	113
II.3.8. Procedimiento de síntesis de bis-acetonidos β -lactámicos 7	117
III. REACCIÓN MULTICOMPONENTE DE AZETIDIN-2,3-DIONAS CON ILUROS DE OXONIO CATALIZADA POR Rh(II)	121
III.1. Antecedentes	121
III.1.1. Compuestos α -diazocarbonílicos	121
III.1.2. Reacciones multicomponente con compuestos α -diazocarbonílicos ..	124
III.2. Discusión de resultados	130
III.2.1. Reacción de adición de diazoacetato de etilo sobre azetidin-2,3- dionas 1	131
III.2.2. Síntesis de β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas 9 por reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas 1 con iluros de oxonio	132
III.2.2.1. Reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas 1 con diazoacetato de etilo y alcoholes (o derivados)	132
III.2.2.2. Reacción multicomponente de la azetidin-2,3-diona (+)- 1a con fenildiazoacetato de metilo y metanol	137
III.2.2.3. Estructura y configuración de las β -lactamas 3-hidroxi- 3-sustituidas 9	139
III.2.3. Síntesis de híbridos β -lactama-oxoindol 12 por reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas 1 con iluros de oxonio	147

III.2.3.1. Reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas 1 con α -diaz-oxoindoles y alcoholes (o derivados)	150
III.2.3.2. Estructura y configuración de los híbridos β -lactama-oxoindol 12	162
III.3. Parte experimental	167
III.3.1. Síntesis del fenildiazoacetato de metilo	167
III.3.2. Procedimiento de síntesis de diazo- β -lactamas 8	167
III.3.3. Procedimiento de síntesis de β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas 9 por reacción multicomponente	169
III.3.4. Procedimiento de síntesis de bis-acetónidos β -lactámicos 10	182
III.3.5. Procedimientos de síntesis de α -diaz-oxoindoles 11	185
III.3.6. Procedimientos de síntesis de híbridos β -lactama-oxoindol 12	188
IV. REACCIONES MULTICOMPONENTE DE CARBONIL-β-LACTAMAS CON ISONITRILOS	217
IV.1. Antecedentes	217
IV.1.1. Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos. Reacciones de Passerini y Ugi	217
IV.1.2. El concepto de química <i>click</i> . Reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I)	231
IV.2. Discusión de resultados	242
IV.2.1. Reacciones multicomponente de azetidin-2,3-dionas 1 con isonitrilos	242
IV.2.1.1. Reacción de Passerini en azetidin-2,3-dionas 1	242
IV.2.1.2. Reacción de Passerini-Smiles de la azetidin-2,3-diona (+)- 1a	248
IV.2.2. Síntesis de híbridos β -lactama-triazol por reacción secuencial de Passerini/cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I)	251
IV.2.2.1. Reacción secuencial P3CR/CuAAC. Síntesis de híbridos β -lactama-triazol	253
IV.2.2.2. Síntesis de híbridos bis- y tris(β -lactama-triazol)	356

IV.2.2.3. Estructura y configuración de los híbridos β -lactama-triazol 18-23 , y de los aductos Passerini 13 y Passerini-Smiles 16	259
IV.2.3. Reacciones multicomponente de 4-formil- β -lactamas 2 con isonitrilos	264
IV.2.3.1. Preparación de materiales de partida: síntesis de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos 2	264
IV.2.3.2. Reacción de Passerini en 4-formil- β -lactamas 2	267
IV.2.3.3. Reacción de Ugi en 4-formil- β -lactamas 2	271
IV.2.3.4. Derivatización de los aductos Ugi 26	276
IV.2.3.5. Estructura y configuración de los productos 25 y 26	278
IV.2.4. Reacciones multicomponente organocatalizadas de carbonil- β -lactamas con isonitrilos	287
IV.2.4.1. Reacción de Ugi de tres componentes catalizada por ácido fenilfosfínico en 4-formil- β -lactamas 2	288
IV.2.4.2. Reacción de Passerini de tres componentes catalizada por ácido fenilfosfínico en 4-formil- β -lactamas 2 y azetidin-2,3-dionas 1	293
IV.2.5. Reacciones de apertura-expansión del anillo de 2-azetidinona en aductos Ugi 29 y Passerini 30	298
IV.2.5.1. Síntesis de γ -lactamas 31 a partir de α -aminoamidas β -lactámicas 29	299
IV.2.5.2. Síntesis de γ -butirolactonas 32 a partir de α -hidroxiamidas β -lactámicas 30	303
IV.2.5.3. Estructura y configuración de los productos 29-32	306
IV.3. Parte experimental	311
IV.3.1. Síntesis de azidas y alquinos	311
IV.3.2. Síntesis de 4-acetónido- β -lactamas 24 por reacción de Staudinger ...	312
IV.3.3. Síntesis de 4-formil- β -lactamas 2	314
IV.3.4. Procedimientos generales de reacción multicomponente de Passerini en azetidin-2,3-dionas 1	316
IV.3.5. Síntesis del híbrido β -lactama-morfolindiona espirocíclico (–)- 15	327

IV.3.6. Procedimientos generales de reacción multicomponente de Passerini-Smiles en la azetidin-2,3-diona (+)- 1a	328
IV.3.7. Procedimiento de reducción del aducto Passerini-Smiles <i>sin</i> -(+)- 16c	332
IV.3.8. Procedimientos generales de síntesis de híbridos mono(β -lactama-triazol) 18 y 19	333
IV.3.9. Procedimientos generales de síntesis de híbridos bis(β -lactama-triazol) 20 y 21	338
IV.3.10. Procedimientos generales de síntesis de híbridos tris(β -lactama-triazol) 22 y 23	342
IV.3.11. Procedimientos generales de reacción multicomponente de Passerini en 4-formil- β -lactamas 2	347
IV.3.12. Procedimientos generales de reacción multicomponente de Ugi en 4-formil- β -lactamas 2	357
IV.3.13. Síntesis de β -lactamas bicíclicas 27 por reacción de metátesis de cierre de anillo	374
IV.3.14. Síntesis de híbridos β -lactama-dicetopiperazina 28	375
IV.3.15. Procedimientos generales de reacción de Ugi de tres componentes organocatalizada en 4-formil- β -lactamas 2	377
IV.3.16. Procedimiento general de reacción de Passerini de tres componentes organocatalizada en 4-formil- β -lactamas 2	386
IV.3.17. Procedimiento general de reacción de Passerini de tres componentes organocatalizada en azetidin-2,3-dionas 1	391
IV.3.18. Procedimientos generales de síntesis de γ -lactamas 31	395
IV.3.19. Reactividad de la α -hidroxiamida <i>sin</i> -(+)- 30a con FeCl ₃ ·6H ₂ O	401
IV.3.20. Reactividad de la α -hidroxiamida <i>sin</i> -(+)- 30a en medio ácido	401
IV.3.21. Reactividad de la α -hidroxiamida <i>sin</i> -(+)- 30a en medio básico	402
IV.3.22. Procedimiento general de síntesis de γ -butirolactonas 32	402

V. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE 3-ARILOXI-β-LACTAMAS PROMOVIDA POR YODO MOLECULAR	409
V.1. Antecedentes	409
V.1.1. El yodo molecular en Síntesis Orgánica	409
V.1.2. Cromanos	413
V.2. Discusión de resultados	417
V.2.1. Reacción de sustitución electrófila aromática intramolecular en 3-ariloxi-4-formil- β -lactamas 2 promovida por I ₂ /TBSCN.....	417
V.2.2. Influencia del reactivo sililante en la ciclación intramolecular promovida por yodo de 3-ariloxi-4-formil- β -lactamas 2	425
V.2.3. Estructura y configuración de los cromanos 34-37	431
V.3. Parte experimental	433
V.3.1. Síntesis de cromanos β -lactámicos 34a-b y 35b-c	433
V.3.2. Síntesis de cromanos β -lactámicos 35d y <i>anti</i> -(+)- 36d	437
V.3.3. Síntesis de cromanos β -lactámicos 35a , <i>anti</i> - 36a-b y <i>anti</i> - 37a-b	438
RESUMEN Y CONCLUSIONES	447
SUMMARY	451
APÉNDICES	CD
Apéndice 1. Datos de actividad biológica	CD
Apéndice 2. Datos cristalográficos	CD
Apéndice 3. Colección de espectros	CD
Apéndice 4. Publicaciones	CD

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los heterociclos nitrogenados representan uno de los grupos de compuestos de mayor importancia en Química Orgánica. Prueba de ello es la gran cantidad de productos naturales y medicamentos del mercado actual que incluyen en su estructura este tipo de sistemas, tales como los derivados de azetidina o pirrolidina.

En particular, las β -lactamas (2-azetidionas) son conocidas por su capacidad para interrumpir la biosíntesis de la pared celular de las bacterias. Sin embargo, el uso excesivo que se ha realizado en medicina de los antibióticos β -lactámicos más comunes, como penicilinas y cefalosporinas, ha dado lugar a la aparición de un gran número de cepas bacterianas mutantes, que son resistentes a los antibióticos clásicos.¹ La relación entre la estructura de un antibiótico β -lactámico y su actividad biológica es compleja y precisa de una aproximación empírica. El esfuerzo realizado hasta ahora para entender los mecanismos de inactivación de los antibióticos ha originado el desarrollo de terapias alternativas. Desgraciadamente, hasta el momento, éstas sólo complementan el tratamiento clásico. Por ello, cada vez es más acusada la necesidad de buscar nuevas estructuras β -lactámicas no clásicas.² El hecho de que muchas de ellas sólo se puedan obtener por síntesis química ha fomentado la búsqueda de nuevas metodologías para la preparación de estos compuestos. Asimismo, las nuevas aplicaciones biológicas de las β -lactamas en campos tales como la inhibición enzimática están siendo objeto de estudio en la actualidad.³

¹ (a) Drawz, S. M.; Bonomo, R. A. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, 23, 160. (b) Walsh, C. *Nature* **2000**, 406, 775.

² Véanse, por ejemplo: (a) Sarkar, A.; Anderson, K. C.; Kellogg, G. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 52, 98. (b) Arumugam, N.; Periyasami, G.; Raghunathan, R.; Kamalraj, S.; Muthumary, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 600. (c) Urbach, A.; Dive, G.; Marchand-Brynaert, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1757. (d) Spencer, J.; Walsh, T. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1022. (e) Fisher, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 395. (f) Singh, G. S. *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, 4, 69. (g) Singh, G. S. *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, 4, 93. (h) Dalhoff, A.; Thomson, C. J. *Chemotherapy* **2003**, 49, 105.

³ Para una revisión reciente, véase: (a) Mehta, P. D.; Sengar, N. P. S.; Pathak, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5541. Para un conjunto de trabajos seleccionados, véanse, por ejemplo: (b) Feledziak, M.; Muccioli, G. G.; Lambert, D. M.; Marchand-Brynaert, J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6812. (c) Kværnø, L.; Werder, M.; Hauser, H.; Carreira, E. M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6035. (d) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Maggioni, F.; Puglisi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2952.

La importancia del núcleo de 2-azetidinona no se limita únicamente a su actividad farmacológica. La elevada tensión anular de las β -lactamas determina que la ruptura por cualquiera de los cuatro enlaces sencillos que las conforman resulte fácilmente inducible, haciendo de este núcleo un intermedio sintético muy versátil para la preparación estereocontrolada de numerosos productos nitrogenados de interés biológico.⁴

Todos estos aspectos de la química de las β -lactamas ocupan el interés de nuestro grupo de investigación en los últimos años. En particular, se ha prestado especial atención al desarrollo de nuevas metodologías sintéticas basadas en reacciones de adición nucleófila y procesos de ciclación intramolecular.⁵

Por otro lado, las reacciones multicomponente (MCRs) son procesos en los que tres o más reactivos se combinan para formar un sólo producto final a través de un único mecanismo de reacción.⁶ Este tipo de transformaciones, muy próximas al concepto de síntesis ideal, presentan numerosas ventajas tales como rapidez, convergencia sintética y alta economía atómica, permitiendo generar una gran diversidad molecular en un sólo paso de reacción. Los avances en el conocimiento de la estructura, enlace y reactividad de las moléculas orgánicas, así como la mayor comprensión de los mecanismos de reacción, han contribuido al espectacular desarrollo de los procesos multicomponente en las últimas décadas.⁷ De hecho, existen MCRs que implican la utilización de grupos funcionales muy diversos. Así, estos procesos han resultado ser de especial utilidad en campos

⁴ Para algunas revisiones, véanse: (a) Oiarbide, M.; Palomo, C. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Heterocyclic Scaffolds I, β -Lactams*; Maes, B. U. W., Banik, B. K. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 22, pp 211-259. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437. (c) Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921. (d) Alcaide, B.; Almendros, P. *Synlett* **2002**, 381. (g) Ojima, I.; Delalogue, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377.

⁵ Por ejemplo, véanse: (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; López, R.; Menéndez, M. I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10748. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Cembellín, S.; Arnó, M.; Domingo, L. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11559. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Quirós, M. T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 585. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 364. (e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7980. (f) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6684. (g) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4818. (h) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1612.

⁶ *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley: Weinheim, Germany, 2005.

⁷ Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.

tales como la química combinatoria, síntesis de productos naturales y desarrollo de nuevos fármacos. En los últimos años, las versiones asimétrica y/o catalizada de diversos procesos multicomponente han atraído la atención de un gran número de investigadores y continúan, en la actualidad, en constante desarrollo.⁸

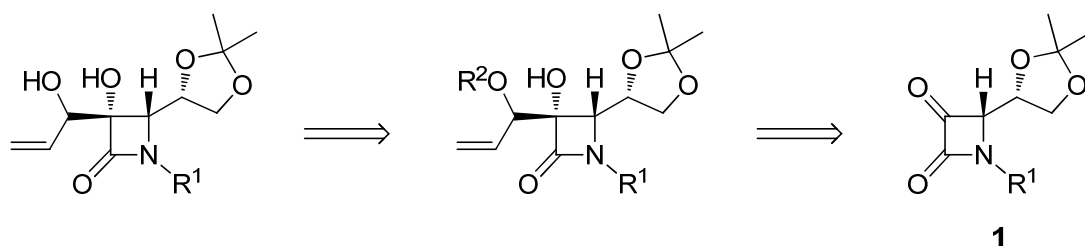
El presente trabajo se enmarca en este contexto y pretende contribuir al desarrollo de nuevos procesos de funcionalización de sistemas β -lactámicos para la síntesis estereocontrolada de estructuras lactámicas novedosas de interés biológico. En particular, hemos centrado nuestra atención en reacciones de adición nucleófila de compuestos propenilmetálicos y procesos catalíticos de ciclación intramolecular en carbonil- β -lactamas (**1** y **2**). Por otra parte, y como bloque central de la Tesis Doctoral, nos hemos propuesto como objetivo el estudio del comportamiento de dichos sustratos β -lactámicos en diferentes reacciones multicomponente, utilizando la química de compuestos α -diazocarbonílicos e isonitrilos. Finalmente, la alta funcionalidad de algunos de los compuestos β -lactámicos obtenidos nos ha permitido acceder a diversos sistemas heterocíclicos de interés, como una aportación a la estrategia del sintón β -lactámico.

La presente Memoria se ha estructurado en cinco Capítulos. En el Capítulo I se hace una introducción sobre la actividad biológica de las β -lactamas, así como una revisión de la síntesis de β -lactamas monocíclicas y de las aplicaciones más relevantes de las 2-azetidionas en el campo de la Síntesis Orgánica. Además, se incluye un apartado que recoge el estudio que nuestro grupo de trabajo viene realizando en los últimos años sobre reacciones de adición nucleófila a carbonil- β -lactamas (en particular, se recogen los procesos dirigidos a la formación de enlaces C-C).⁹ Finalmente, se realiza una revisión general sobre reacciones multicomponente y su utilidad sintética.

⁸ (a) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 693. (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.

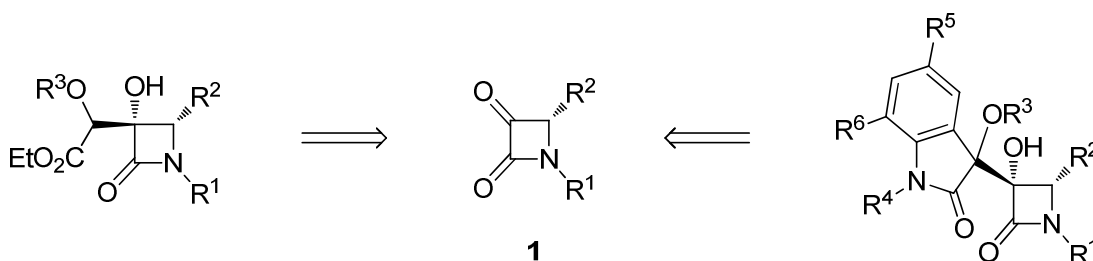
⁹ Para una revisión sobre la síntesis y reactividad de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos, véase: (a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226. Para una revisión sobre la síntesis y reactividad de azetidin-2,3-dionas, véase: (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 315.

En el Capítulo II se describe un nuevo proceso de adición nucleófila diastereoselectiva de reactivos propenilmetálicos sobre azetidín-2,3-dionas **1** para la síntesis de nuevas β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas altamente funcionalizadas. En concreto, se ha estudiado la reacción de aciloxialilación de azetidín-2,3-dionas **1** en medio acuoso, que permite la preparación de β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas con creación simultánea de dos centros estereogénicos contiguos. Además, se ha llevado a cabo la posterior desprotección del grupo acilo en los productos de adición, obteniéndose los correspondientes dioles β -lactámicos (Esquema I).



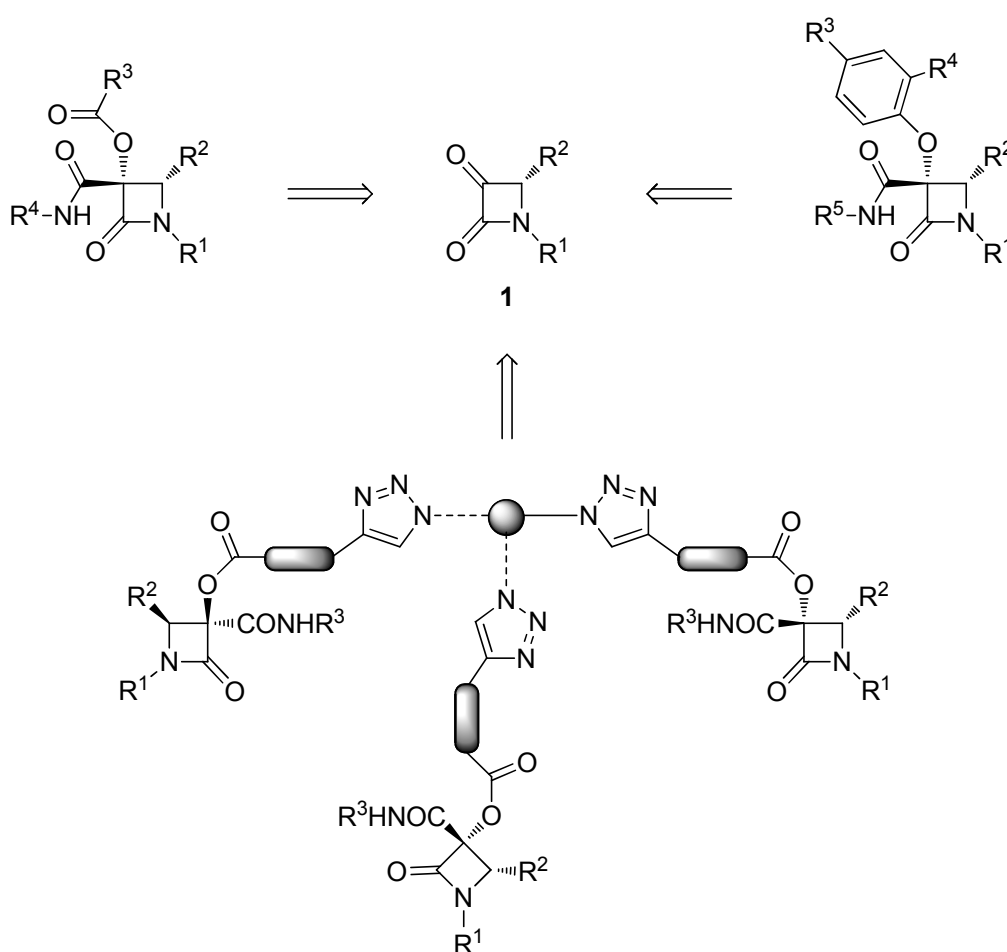
Esquema I

El Capítulo III está dedicado al estudio de la reactividad de azetidín-2,3-dionas **1** en reacciones multicomponente con compuestos α -diazocarbonílicos y alcoholes (o derivados), catalizadas por Rh(II). Se ha desarrollado una nueva síntesis estereocontrolada de β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas altamente funcionalizadas por reacción de azetidín-2,3-dionas e iluros de oxonio generados a partir de diazoacetato de etilo. Asimismo, se ha ampliado este estudio con iluros de oxonio derivados de α -diazoxoindoles, lo que nos ha permitido abordar la síntesis diastereoselectiva de híbridos β -lactama-oxoindol con formación simultánea de dos centros estereogénicos cuaternarios adyacentes (Esquema II).

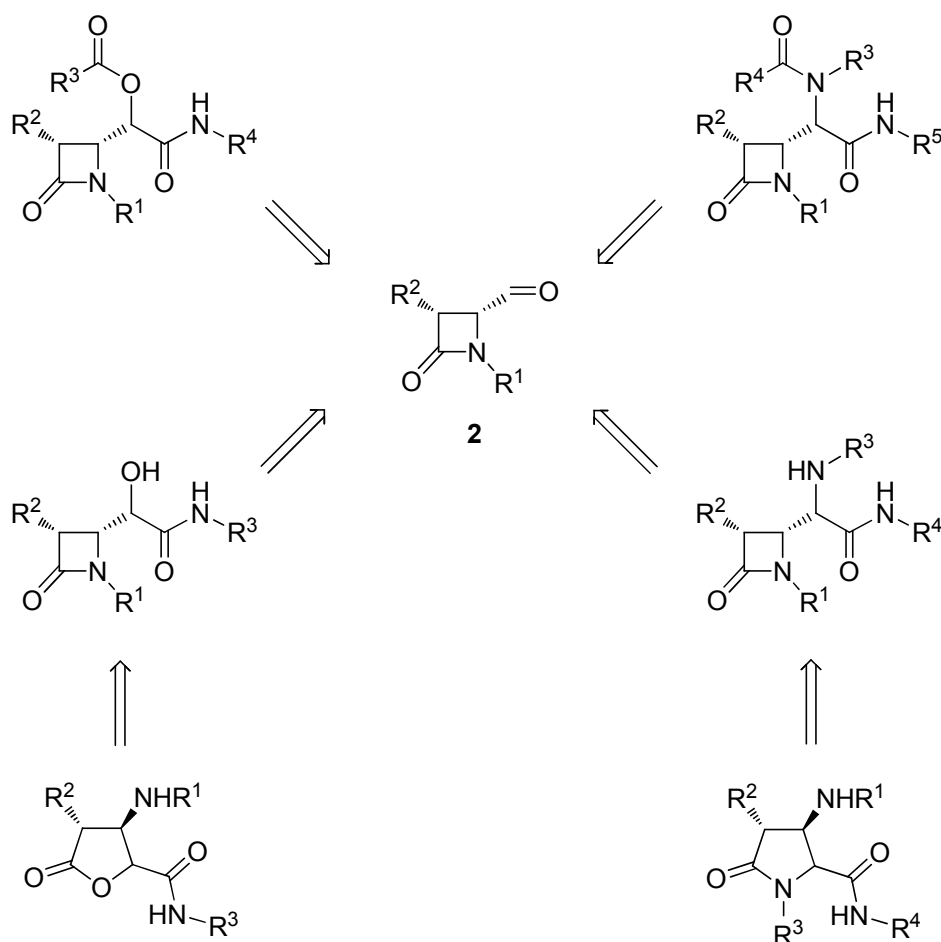


Esquema II

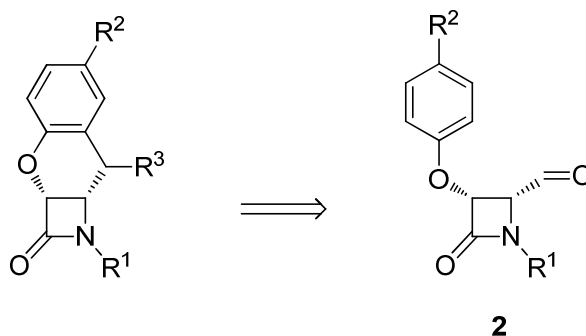
El Capítulo IV estudia de la reactividad de carbonil- β -lactamas en reacciones multicomponente con isonitrilos. En primer lugar, se ha abordado la síntesis de β -lactamas 3-carbamoil-3-sustituídas con grupos acilo o fenoxilo, por reacción multicomponente de Passerini (P3CR) o Passerini-Smiles (PS3CR), respectivamente, utilizando azetidín-2,3-dionas **1** como sustratos de partida (Esquema III). Asimismo, se describe un proceso secuencial de reacción de Passerini/Cicloaddición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I), utilizando aductos Passerini intermedios convenientemente funcionalizados con grupos azida o alquino, que nos ha permitido obtener una familia de híbridos mono-, bis- o tris(β -lactama-triazol) estructuralmente variada (Esquema III).

**Esquema III**

Por otra parte, se han estudiado las reacciones multicomponente de Passerini y Ugi (U4CR) en 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2**, con el objetivo de sintetizar compuestos de tipo peptídico y peptidomimético, con el esqueleto de β -lactama en su estructura, de manera enantioméricamente pura (Esquema IV). Asimismo, se ha desarrollado una versión organocatalizada de las reacciones de Ugi y Passerini de tres componentes, que nos ha permitido obtener los correspondientes aductos multicomponente β -lactámicos con grupos amino e hidroxilo libres (Esquema IV). Además, estos compuestos han sido utilizados como sustratos en la síntesis estereocontrolada de γ -lactamas y γ -butirolactonas vía ruptura del enlace N1–C2 del anillo de 2-azetidinona y posterior reagrupamiento (Esquema IV).

**Esquema IV**

En el capítulo V se aborda la reactividad de 3-ariloxy-4-formil- β -lactamas **2** en presencia de diferentes reactivos sililados y cantidades catalíticas de yodo molecular, lo que nos ha permitido sintetizar diversos derivados de cromanos- β -lactámicos por reacción de ciclación intramolecular del anillo aromático con el grupo formilo situado en posición C4 (Esquema V).



Esquema V

Finalmente, se recogen las principales conclusiones del trabajo desarrollado y un resumen completo de esta Memoria en lengua inglesa. Además, se han incluido varios apéndices en formato electrónico (CD adjunto) con los datos de actividad biológica para algunos compuestos seleccionados, los datos cristalográficos más significativos de las estructuras analizadas por difracción de rayos X, una colección de espectros de RMN de algunos compuestos representativos y las publicaciones científicas derivadas, hasta el momento, de la presente Tesis Doctoral, en su formato original.

En conjunto, se han sintetizado varias series de compuestos lactámicos novedosos y altamente funcionalizados, de manera estereocontrolada, resultando ser compuestos potencialmente interesantes desde el punto de vista sintético y biológico.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES GENERALES

I.1. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS β -LACTAMAS

El anillo de 2-azetidinona es la unidad central básica de los antibióticos β -lactámicos, por lo que la funcionalización de este núcleo resulta ser un aspecto fundamental para el desarrollo de nuevos y mejores agentes antibacterianos.

I.1.1. Antibióticos β -lactámicos

Los sistemas β -lactámicos se conocen clásicamente por sus propiedades antibacterianas y constituyen, junto con los macrólidos y las fluoroquinolonas, una de las tres clases más importantes de antibióticos. La actividad antibacteriana de las β -lactamas se debe a su capacidad para inhibir enzimas esenciales (transpeptidasas y carboxipeptidasas, PBPs) en la síntesis de la pared bacteriana, de modo que ésta o bien no se forma o bien no lo hace correctamente, lo que, en cualquier caso, lleva a la muerte celular. El mecanismo fundamental de esta inhibición implica la acilación irreversible de la enzima por parte del antibiótico mediante la ruptura del enlace amídico del anillo β -lactámico (Figura I.1).¹⁰ La reactividad y selectividad de estos compuestos frente a diferentes sustratos biológicos depende tanto de los sustituyentes del ciclo de cuatro eslabones como de los anillos fusionados a él.

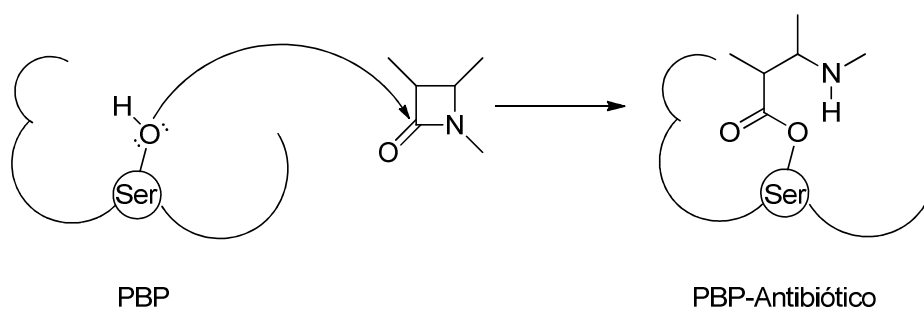


Figura I.1

¹⁰ (a) Biondi, S.; Long, S.; Panunzio, M.; Qin, W. L. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4223. (b) Pérez-Larena, F. J.; Bou, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740. (c) Zapun, A.; Contreras-Martel, C.; Vernet, T. *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 361. (d) Sauvage, E.; Kerff, F.; Terrak, M.; Ayala, J. A. *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 234. (e) Hubschwerlen, C. β -Lactam Antibiotics. En *Comprehensive Medicinal Chemistry II*; Taylor, J. B. and Triggle, D., Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, UK, 2007; Vol. 7, pp 479-518. (f) Page, M. I.; Laws, A. P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5631. (g) Frère, J. M.; Nguyen-Distèche, M.; Coyette, J.; Joris, B. *The Chemistry of β -lactams*; Page, M. I.; Ed.; Blackie: Glasgow, 1992; pp 148-197. (h) Neu, H. C. *The Chemistry of β -lactams*; Page, M. I., Ed.; Blackie: Glasgow, 1992; pp 101-128. (i) Herzberg, O.; Moulton, J. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1991**, *1*, 946.

Sin embargo, los microorganismos han desarrollado diferentes estrategias para defenderse de la acción antibiótica (resistencia bacteriana); las principales son la síntesis de las enzimas denominadas genéricamente β -lactamasas, que destruyen el anillo de 2-azetidinona por hidrólisis o derivatización (acetilación, fosforilación, nucleotidación) del mismo, la modificación de la enzima diana (PBP) y la disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana a los antibióticos.^{2e}

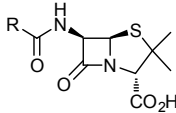
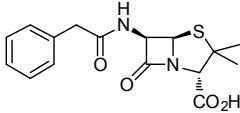
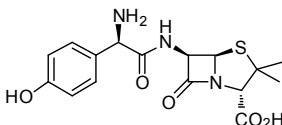
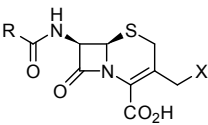
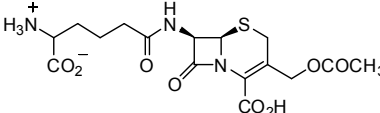
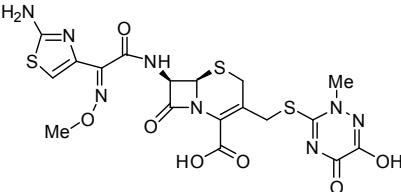
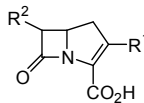
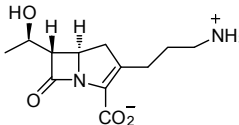
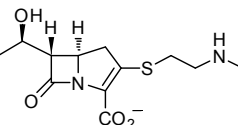
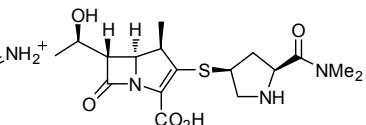
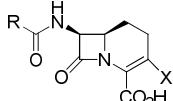
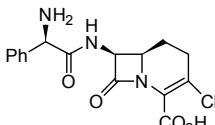
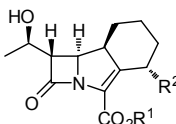
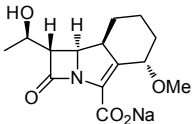
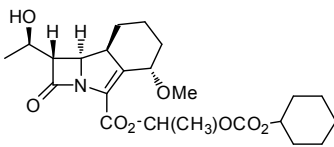
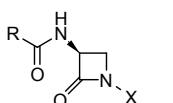
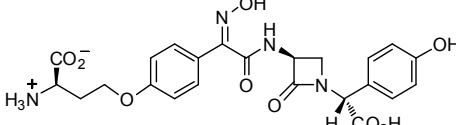
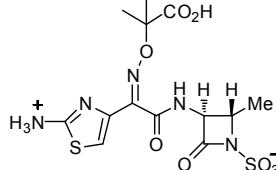
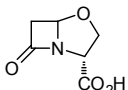
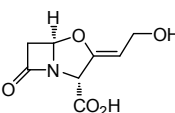
La rápida evolución de la resistencia bacteriana frente a los antibióticos β -lactámicos ha impulsado la investigación en busca de nuevos compuestos más eficaces.² En la Tabla I.1 se presentan las principales familias de compuestos β -lactámicos con actividad antibiótica y algunos ejemplos representativos.

Durante décadas, la principal estrategia para evitar la resistencia bacteriana ha sido la introducción de pequeñas variaciones en la estructura básica de las penicilinas y las cefalosporinas, de forma que las β -lactamasas no fueran capaces de reconocer el principio activo.¹¹ Sin embargo, estos antibióticos clásicos ya han pasado por cuatro generaciones y cada vez hay más cepas de *Staphylococcus aureus*, causantes de fiebres y neumonías, que son resistentes a penicilinas y cefalosporinas.¹²

¹¹ Para una revisión sobre penicilinas y cefalosporinas, véase: (a) Shahid, M.; Sobia, F.; Singh, A.; Malik, A.; Khan, H. M.; Jonas, D.; Hawkey, P. M. *Crit. Rev. Microbiol.* **2009**, 35, 81. (b) Marchand-Brynaert, J.; Brulé, C. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, vol. 2; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. Eds.; Elsevier, Oxford, 2008, pp. 173-238. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, vol. 2; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. Eds.; Elsevier, Oxford, 2008, pp. 111-172. Véanse también: (d) García-Rodríguez, J. A.; Bellido, J. L. M.; Sánchez, J. E. G. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1995**, 5, 231. (e) Nathwani, D.; Wood, M. *J. Drugs* **1993**, 45, 866.

¹² (a) Neu, H. C. *Science* **1992**, 257, 1064. (b) Hook, V. *Chemistry in Britain* **1997**, 33, 34.

Tabla I.1. Principales familias de antibióticos β -lactámicos y algunos ejemplos representativos

Familia	Ejemplos		
			
Penams (Penicilinas)	Penicilina G (1929)	Amoxicilina (1971)	
			
Cefems (Cefalosporinas)	Cefalosporina C (1945)	Ceftriaxona	
			
Carbapenems	Tienamicina (1976)	Imipenem (1980)	Meropenem (1980)
			
Carbacefems	Lorabid (1992)		
			
Trinems	Sanfetrinem (1992)	Sanfetrinem cilexetil	
			
Monobactamas	Nocardicina (1979)	Aztreonam (1981)	
			
Clavams	Ac. Clavulánico (1982)		

En 1976 se descubrió la tienamicina,¹³ que posee un esqueleto β -lactámico bicíclico análogo al de las penicilinas, pero sin el átomo de azufre. Esta nueva estructura recibió el nombre genérico de carbapenem,¹⁴ y dio origen a una nueva era en la química y la biología de los antibióticos β -lactámicos. Actualmente se conocen más de treinta carbapenem naturales, entre los que destacan como representantes más característicos las tienamicinas,¹⁵ los ácidos olivánicos,¹⁶ las carpetimicinas,¹⁷ las asprenomicinas,¹⁸ las pluracidomicinas¹⁹ y los carbapenems del grupo PS.²⁰

Por su parte, los carbacefems, como por ejemplo el Lorabid, son los análogos carbonados de las cefalosporinas.²¹ Los carbacefems sólo resultan accesibles a través de síntesis química, pero cuentan con la ventaja de ser más estables que las cefalosporinas conservando la actividad antibacteriana de éstas.

Los carbapenems son resistentes a un amplio espectro de β -lactamasas, particularmente a las codificadas por plásmidos, y muy activos frente a bacterias Gram-(+) y Gram(-). Desafortunadamente, son compuestos muy reactivos,

¹³ Kropp, H.; Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Sudenlof, J.; Darland, G.; Birnbaum, J. *Intersci. Conf. Antimicrob. Agents and Chemother.* Chicago III, 1976.

¹⁴ Para una revisión sobre carbapenems, véanse: (a) Bassetti, M.; Nicolini, L.; Esposito, S.; Righi, E.; Viscoli, C. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 564. (b) Kattan, J. N.; Villegas, M. V.; Quinn, J. P. *Clin. Microbiol. Infec.* **2008**, 14, 1102.

¹⁵ Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernández, S.; Woodruff, H. B.; Birnbaum, J. *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1.

¹⁶ Birnbaum, A. G.; Butterworth, D.; Cole, M.; Hanscomb, G.; Hood, J. D.; Reading, C.; Rolinson, G. N. *J. Antibiot.* **1979**, 29, 668.

¹⁷ Nozaki, Y.; Harada, S.; Kitano, K.; Imada, A. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 218.

¹⁸ Shoji, J.; Hino, H.; Sakazaki, R.; Tsuji, N.; Nagashima, K.; Matsumoto, K.; Takahashi, Y.; Kozuki, S.; Hattori, S.; Kondo, E.; Tanaka, K. *J. Antibiot.*, **1982**, 35, 15.

¹⁹ Tsuji, N.; Nagashima, K.; Kobayashi, M.; Terui, Y.; Matsumoto, K.; Kondo, E. *J. Antibiot.* **1982**, 35, 536.

²⁰ Okamura, K.; Hirata, S.; Okumura, Y.; Fukagawa, Y.; Shimauchi, Y.; Kouno, K.; Ishikura, T. *J. Antibiot.* **1978**, 31, 480.

²¹ Para una síntesis reciente de carbacefems, véanse: (a) Koziol, A.; Grzeszczyk, B.; Koziol, A.; Staszewska-Krajewska, O.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6990. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Pardo, C.; Rodríguez-Ranera, C.; Rodríguez-Vicente, A. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1604. Para una revisión bibliográfica incluyendo carbacefems, véase: (c) Cooper, R. D. G. *The Chemistry of β -Lactams*; Page, M. I., Ed; Chapman and Hall: London, 1992, Capítulo 8, pp 272-304. Véase también: (d) Folmer, J. J.; Acero, C.; Thai, D. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8170. (e) Palomo, C.; Ganboa, I.; Kot, A.; Dembkowski, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6398. (f) Ciufolini, M. A. *Chem. Commun.* **1996**, 881. (g) Lozt, B. T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 618.

debido a que poseen un sistema bicíclico altamente tensionado. Por esta razón, son inactivos *in vivo*, ya que son hidrolizados fácilmente en el riñón por acción de la enzima deshidropeptidasa I (DHP-I). La introducción de un sustituyente metilo con estereoquímica β en la posición C1 del esqueleto de *trans*-carbapenem, como en el compuesto meropenem,²² aumenta considerablemente la estabilidad de estos compuestos frente a la DHP-I, conservando además una excelente actividad antibacteriana y una mayor estabilidad química.²³

Desgraciadamente, como en ocasiones anteriores, han aparecido ya cepas bacterianas resistentes a carbapenems, como *B. fragilis* y *P. aeruginosa*, que poseen β -lactamasas metalocínicas, y que se teme que lleguen a ser un problema grave.²⁴

Más recientemente, se ha descrito una nueva clase de carbapenems tricíclicos no naturales: los trinems (anteriormente se denominaron tribactamas). Estos compuestos son los principales representantes de los antibióticos β -lactámicos de tercera generación²⁵ como el sanfetrinem (GV-104326) (Tabla I.1). Combinan la estructura de tienamicina con la de β -metilcarbapenem, pero incorporada a una estructura policíclica, lo que les confiere una gran resistencia a todo tipo de β -lactamasas y una elevada estabilidad frente a la DHP-I.²⁶ Además, tienen una gran actividad y un amplio espectro antibacteriano.

²² (a) Blumer, J. L. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1997**, 8, 73. Para una síntesis de este tipo de metilcarbapenems, véanse: (b) Yu, Y.; Zhou, W. C.; Zhang, J.; Zhang, M.; Xu, D. Y.; Tang, Y.; Li, G.; Yu, X. Q. *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, 10, 829. (c) Pfaendler, H. R.; Weishaupt, R.; Meffert, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1389. (d) Yasuda, N.; Huffman, M. A.; Ho, G.-J.; Xavier, L. C.; Yang, C.; Emerson, K. M.; Tsay, F.-R.; Li, Y.; Kress, M. H.; Rieger, D. L.; Karady, S.; Sohar, P.; Abramson, N. L.; De Camp, A. E.; Mathre, D. J.; Douglas, A. W.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5438.

²³ Para una revisión sobre el antibiótico ertapenem, un nuevo tipo de metilcarbapenem, véase: (a) Keating, G. M.; Perry, C. M. *Drugs* **2005**, 65, 2151. Véanse también: (b) Shih, D. H.; Fayter, J. A.; Cama, L.; Christensen, B. G.; Hershfield, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 583. (c) Shih, D. H.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 587.

²⁴ (a) Rasmussen, B. A.; Bush, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 223. (b) Payne, D. J. *J. Med. Microbiol.* **1993**, 39, 93.

²⁵ (a) Tamburini, B.; Perboni, A.; Rossi, T.; Donati, D.; Andreotti, D.; Gaviraghi, G.; Carlesso, R.; Bismara, C. Eur. Pat. Appl. EP0416953 A2, 1991; *Chem. Abstr.* **1992**, 116, 235337t. (b) Perboni, A.; Rossi, T.; Gaviraghi, G.; Ursini, A.; Tarzia, G. WO 9203437, 1992; *Chem. Abstr.* **1992**, 117, 7735. Para una síntesis reciente de análogos fluorados del sanfetrinem, véase: (c) Mohar, B.; Stephan, M.; Urleb, U. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4144.

²⁶ Para una síntesis reciente de trinems, véase: (a) Ramana, C. V.; Dushing, M. P.; Mohapatra, S.; Mallik, R.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 38. (b) Plantan, I.; Selic, L.; Mesar, T.; Stefanic, P.; Oblak, M.; Prezelj, A.; Hesse, L.; Andrejasic, M.; Vilar, M.; Turk, D.; Kocijan,

Otro importante grupo de antibióticos β -lactámicos lo constituyen las β -lactamas monocíclicas. Este tipo de productos, a pesar de ser estructuralmente distintos a los antibióticos clásicos, muestran elevada actividad biológica y se han estudiado desde mediados de los años 70, cuando se aislaron por primera vez a partir de fuentes naturales. Los representantes más típicos de esta familia de antibióticos son las nocardicinas²⁷ y las monobactamas.²⁸

Una línea alternativa para combatir a los microorganismos productores de β -lactamasas implica la utilización de terapias combinadas. En estos casos, el antibiótico β -lactámico se protege de la hidrólisis enzimática administrándose conjuntamente con un inhibidor de β -lactamasas.²⁹ Estos inhibidores, análogos estructurales de las β -lactamas, se unen de manera irreversible a las β -lactamasas, permitiendo que el antibiótico desarrolle su actividad antibacteriana. Así, la combinación de la amoxicilina (antibiótico) y el ácido clavulánico (inhibidor) se ha estado administrando con éxito relativo en el tratamiento de infecciones por cepas resistentes a la amoxicilina (Tabla I.1).

A.; Prevec, T.; Vilfran, G.; Kocjan, D.; Copar, A.; Urleb, U.; Solmajer, T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4113. Para una síntesis del trinem GV-129606, véase: (c) Biondi, S.; Pecunioso, A.; Busi, F.; Contini, S. A.; Donati, M. M.; Pizzi, D. A.; Rossi, L.; Rossi, T.; Sabbatini, F. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5649. Para una revisión general, incluyendo trinems, véase: (d) Brebrone, C.; Lassaux, P.; Vercheval, L.; Sohier, J. S.; Jehaes, A.; Sauvage, E.; Galleni, M. *Drugs* **2010**, *70*, 651. Véase también: (e) Biondi, S. *Anti-Infectives: Recent Advances in Chemistry and Structure Activity Relationship*. Bentley, P. H.; O'Hanlon, P. J. Eds, RSC: Cambridge; Special Publication M0 198, 1997, pp 86-100.

²⁷ (a) Aoki, H.; Sakai, H.; Kohsaka, M.; Konomi, T.; Hosoda, J.; Kubochi, Y.; Iguchi, E.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 492, 890. (b) Hashimoto, M.; Komori, T.; Kamiya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3023.

²⁸ (a) Imada, A.; Kitano, K.; Kintaka, K.; Muroi, M.; Asai, M. *Nature (London)* **1981**, *289*, 590. (b) Sykes, R. B.; Cimarusti, C. M.; Boner, D. P.; Bush, K.; Floyd, D. M.; Georgopapadakou, N. H.; Koster, W. H.; Liu, W. C.; Parker, W. L.; Principe, P. A.; Rathnum, M. L.; Slusarchyk, W. A.; Trejo, W. H.; Wells, J. S. *Nature (London)* **1981**, *291*, 489.

²⁹ Cole, M. *Drugs of the Future* **1981**, *6*, 697.

La mutación de los microorganismos, acelerada por el uso masivo de inhibidores del tipo del ácido clavulánico,³⁰ ha producido cepas capaces no sólo de hidrolizar los antibióticos, sino también de evitar la acción de estos inhibidores. Por tanto, y al igual que sucede con los principios activos, ha sido necesario desarrollar nuevos inhibidores de β -lactamasas como alternativa a los más clásicos.³¹

I.1.2. Actividad no antibiótica

En los últimos años se han descubierto nuevos derivados de β -lactamas que presentan actividad biológica diferente de la clásica actividad antibacteriana.³² Se ha descrito, por ejemplo, la eficacia del ezetimibe (Sch 58235) como inhibidor de la absorción del colesterol. De hecho, esta molécula ya se ha comercializado para el tratamiento de la hipercolesterolemia adquirida.³³ Además, se han descubierto otras estructuras β -lactámicas de interés biológico tales como inhibidores del antígeno específico de la próstata,³⁴ inhibidores de diferentes proteasas,³⁵ inhibidores de trombina,^{3d} inhibidores de las enzimas elastasa leucocitaria humana (HLE) y pancreática porcina (PPE),³⁶ inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH),³⁷ así como inhibidores de

³⁰ Para ejemplos de síntesis de clavams, veáanse: (a) Cierpucha, M.; Panfil, I.; Danh, T. T.; Chmielewski, M.; Kurzatkowski, W.; Rajnisz, A.; Solecka, J. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 622. (b) Cierpucha, M.; Solecka, J.; Frelek, J.; Szczukiewicz, P.; Chmielewski, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 405.

³¹ Buynak, J. D. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1951.

³² Para revisiones recientes, veáanse: (a) Galletti, P.; Giacomini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265. (b) Véase referencia 3a.

³³ (a) Clader, J. W. En *Comprehensive Medicinal Chemistry II*; Taylor, J. B. and Triggle, D., Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, UK, 2006; Vol. 8, pp 65-82. (b) Véase referencia 3c. (c) Kværnø, L.; Ritter, T.; Werder, M.; Hauser, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4653. (d) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1. (e) Burnett, D.A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1873.

³⁴ (a) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Becker, G. W.; Chen, B.; Cheng, L.; Cooper, S. L.; Hermann, R. B.; Howe, T. J.; McCoull, W.; McNulty, A. M.; Neubauer, B. L.; Pritchard, G. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1491.

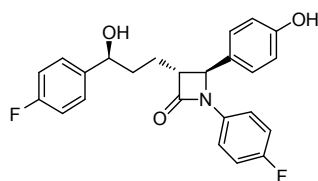
³⁵ (a) Setti, E. L.; Davis, D.; Janc, J. W.; Jeffery, D. A.; Cheung, H.; Yu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1529. (b) Corey, E. J.; Hogan, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15386. (c) Gerona-Navarro, G.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; González-Muñiz, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2253.

³⁶ (a) Gérard, S.; Galleni, M.; Dive, G.; Marchand-Brynaert, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 129. (b) Clemente, A.; Domingos, A.; Grancho, A. P.; Iley, J.; Moreira, R.; Neres, J.; Palma, N.; Santana, A. B.; Valente, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1065.

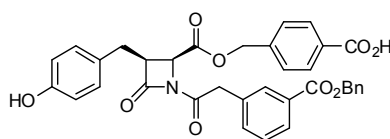
³⁷ (a) Véase referencia 3b. (b) Feledziak, M.; Michaux, C.; Urbach, A.; Labar, G.; Muccioli, G. G.; Lambert, D. M.; Marchand-Brynaert, J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7054.

las enzimas deacetilasas de histonas (HDACs)³⁸ y la hormona vasopresina.³⁹ Además, también se han descubierto varios compuestos β -lactámicos con carácter antiinflamatorio, debido a que inhiben la enzima triptasa,⁴⁰ o que exhiben una prometedora actividad frente a la tuberculosis⁴¹ y la malaria.⁴² Por su parte, la tabtoxina y sus análogos (monobactamas 3-hidroxi-3-sustituidas) presentan actividad inhibidora de la enzima glutamina-sintetasa (GS), la cual juega un papel esencial en el metabolismo del nitrógeno.⁴³ Asimismo, se han realizado numerosos esfuerzos en el desarrollo de nuevas estructuras basadas en el anillo de 2-azetidiona con potencial aplicación en el tratamiento del cáncer.⁴⁴ De este modo, se han identificado estructuras β -lactámicas tetrasustituidas,⁴⁵ conformacionalmente restringidas,⁴⁶ derivadas de iminas poliaromáticas⁴⁷ o de ácidos carboxílicos procedentes de carbohidratos,⁴⁸ que presentan actividad anticancerígena. En la Figura I.2 se representan algunos de estos compuestos.

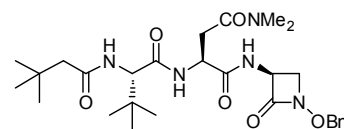
-
- ³⁸ Galletti, P.; Quintavalla, A.; Ventrici, C.; Giannini, G.; Cabri, W.; Penco, S.; Callo, G.; Vincenti, S.; Giacomini, D. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1191.
- ³⁹ Guillon, C. D.; Koppel, G. A.; Brownstein, M. J.; Chaney, M. O.; Ferris, C. F.; Lu, S.-F.; Fabio, K. M.; Miller, M. J.; Heindel, N. D.; Hunden, D. C.; Cooper, R. D. G.; Kaldor, S. W.; Skelton, J. J.; Dressman, B. A.; Clay, M. P.; Steinberg, M. I.; Bruns, R. F.; Simon, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2054.
- ⁴⁰ (a) Sutton, J. C.; Bolton, S. A.; Davis, M. E.; Hartl, K. S.; Jacobson, B.; Mathur, A.; Ogletree, M. L.; Slusarchyk, W. A.; Zahler, R.; Seiler, S. M.; Bisacchi, G. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2233. (b) Bisacchi, G. S.; Slusarchyk, W. A.; Bolton, S. A.; Hartl, K. S.; Jacobs, G.; Mathur, A.; Meng, W.; Ogletree, M. L.; Pi, Z.; Sutton, J. C.; Treuner, U.; Zahler, R.; Zhao, G.; Seiler, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2227. (c) Slusarchyk, W. A.; Bolton, S. A.; Hartl, K. S.; Huang, M. H.; Jacobs, G.; Meng, W.; Ogletree, M. L.; Pi, Z.; Schumacher, W. A.; Seiler, S. M.; Sutton, J. C.; Treuner, U.; Zahler, R.; Zhao, G.; Bisacchi, G. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3235.
- ⁴¹ (a) Himaja, M.; Karigar, A.; Ramana, M. V.; Munirajasekhar, D.; Sikarwar, M. S. *Lett. Drug Des. Discov.* **2012**, *9*, 611. (b) Ilango, K.; Arunkumar, S. *Trop. J. Pharm. Res.* **2011**, *10*, 219.
- ⁴² Jarrahpour, A.; Ebrahimi, E.; Khalifeh, R.; Sharghi, H.; Sharaei, M.; Sinou, V.; Latour, C.; Brunel, J. M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4740.
- ⁴³ (a) Dolle, R. E.; Hughes, M. J.; Li, C.-S.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1448. (b) Greenlee, W. J.; Springer, J. P.; Patchett, A. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 165.
- ⁴⁴ Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Heterocyclic Scaffolds I, β -Lactams*; Maes, B. U. W., Banik, B. K. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 22, pp 349-373.
- ⁴⁵ Pérez-Faginas, P.; Aranda, M. T.; García-López, M. T.; Francesch, A.; Cuevas, C.; González-Muñiz, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5108.
- ⁴⁶ Carr, M.; Greene, L. M.; Knox, A. J. S.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5752.
- ⁴⁷ (a) Banik, B. K.; Becker, F. F.; Banik, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2523. (b) Banik, I.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 12.
- ⁴⁸ Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 846.



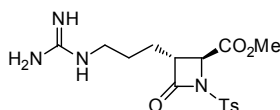
Ezetimibe (inhibidor de absorción del colesterol)



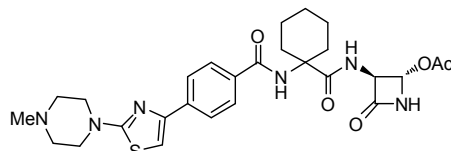
Inhibidor del antígeno específico de la próstata



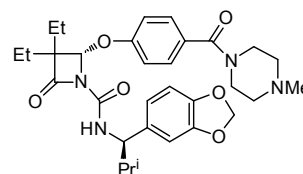
Inhibidor del antígeno específico de la próstata



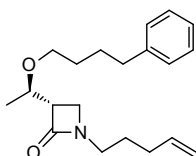
Inhibidor de trombina



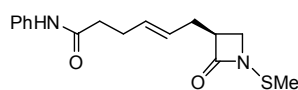
Inhibidor de Cathepsina K



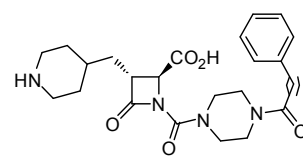
Inhibidor de HLE



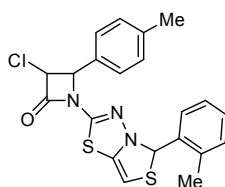
Inhibidor de FAAH



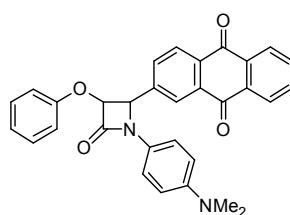
Inhibidor de HDAC



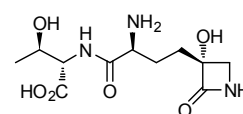
Antiinflamatorio



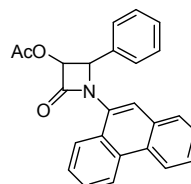
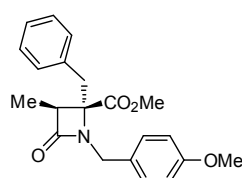
Antituberculoso



Antimalárico



Tabtoxina (inhibidor de GS)



Inhibidores del crecimiento celular (capacidad anticancerígena)

Figura I.2

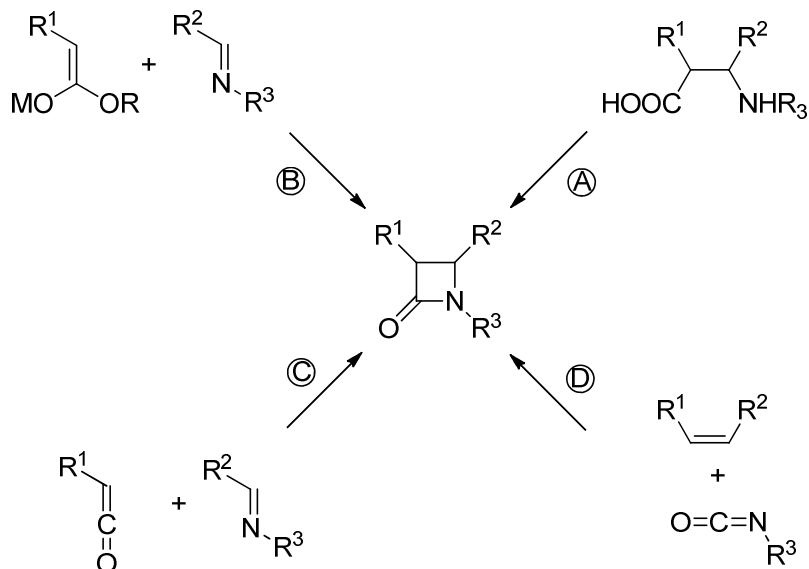
Finalmente, estudios recientes han demostrado que el ceftriaxone (Tabla I.1) presenta, además de su clásica actividad antibacteriana, una importante actividad como neuroprotector, ya que aumenta la cantidad de proteína transportadora de glutamato (GLT1), que es el principal neurotransmisor estimulador del sistema nervioso.⁴⁹

⁴⁹ Rothstein, J. D.; Patel, S.; Regan, M. R.; Haenggeli, C.; Huang, Y. H.; Bergles, D. E.; Jin, L.; Hoberg, H. D.; Vidensky, S.; Chung, D. S.; Toan, S. V.; Bruijn, L. I.; Su, Z.; Gupta, P.; Fisher, P. B. *Nature* **2005**, 433, 73.

I.2. SÍNTESIS DE β -LACTAMAS MONOCÍCLICAS

Entre las diferentes síntesis del anillo β -lactámico (véase Esquema I.1),⁵⁰ las más generales y eficientes son: la ciclación de ácidos β -funcionalizados y sus derivados (A en Esquema I.1),⁵¹ la condensación de enolatos de éster con iminas (B en Esquema I.1),⁵² la cicloadición de cetenas con iminas (C en Esquema I.1),⁵³ y la cicloadición de olefinas con isocianatos (D en Esquema I.1).⁵⁴

-
- ⁵⁰ Para revisiones recientes, véanse: (a) Troisi, L.; Granito, C.; Pindinelli, E. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Heterocyclic Scaffolds I, β -Lactams*; Maes, B. U. W., Banik, B. K. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 22, pp 101-209. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W.; Joule, J. A., Eds.; Elsevier: Oxford, 2008, Vol. 19, Capítulo 4, pp 92-112. (c) Alcaide, B.; Almendros, P. *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W.; Joule, J. A., Eds.; Elsevier: Oxford, 2007, Vol. 18, Capítulo 4, pp 106-125. (d) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631.
- ⁵¹ Véanse, por ejemplo: (a) Hamed, R. B.; Henry, L.; Gómez-Castellanos, J. R.; Mecinovic, J.; Ducho, C.; Sorensen, J. L.; Claridge, T. D. W.; Schofield, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 471. (b) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Bonsignore, M.; Raimondi, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 739. (c) Kashikura, W.; Mori, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1860. (d) Rimoldi, I.; Cesarotti, E.; Zerla, D.; Molinari, F.; Albanese, D.; Castellano, C.; Gandolfi, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 597. (e) Mohar, B.; Stephan, M.; Urleb, U. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4144. (f) Lee, S.; Moon, S. Y.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3234. (g) Han, X.; Kwiatkowski, J.; Xue, F.; Huang, K.-W.; Lu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7604. (h) Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9417.
- ⁵² Revisiones sobre la aproximación enolato de éster-imina: (a) Benaghia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563. (b) Fujisawa, T.; Shimizu, M. *Rev. Heteroatom. Chem.* **1996**, 15, 203. (c) van der Steen, F.; van Koten, G. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7503. (d) Brown, M. J. *Heterocycles* **1989**, 29, 2225. (e) Hart, D. J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447.
- ⁵³ Revisiones sobre la aproximación cetena-imina: (a) Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1016. (b) Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10465. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1837. (d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223. (e) Ghosez, L.; Marchand-Brynaert, J. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press, 1991, vol. 5, p. 90.
- ⁵⁴ Véanse, por ejemplo: (a) Allwein, S. P.; Roemmele, R. C.; Haley, J. J.; Mowrey, D. R.; Petrillo, D. E.; Reif, J. J.; Gincrich, D. E.; Bakale, R. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 148. (b) Cheung, L. L. W.; Yudin, A. K. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4100. (c) Shellhamer, D. F.; Davenport, K. J.; Hassler, D. M.; Hickie, K. R.; Thorpe, J. J.; Vandenbroek, D. J.; Heasley, V. L.; Boatz, J. A.; Reingold, A. L.; Moore, C. E. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7913. (d) Cheung, L. L. W.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1281. (e) Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Furman, B. *Chem. Commun.* **1996**, 2689. Para una revisión, véase: (f) Kamai A.; Satur, P. B. *Heterocycles* **1987**, 26, 1051.



Esquema I.1

Procesos tales como la ciclación de epoxiamidas,⁵⁵ la ciclación intramolecular de β-halohidroxamatos o β-hidroxihidroxamatos,⁵⁶ la ciclación radicalaria,⁵⁷ la transformación de aziridinas en β-lactamas,⁵⁸ la transformación de β-lactonas en β-lactamas,⁵⁹ el uso de diferentes aminoácidos como productos de partida (L-treonina,⁶⁰ glicina,⁶¹ serina,⁶² fenilalanina,⁶³ L-cisteína,⁶⁴ etc), el

- ⁵⁵ (a) Chackalamannil, S.; Fett, N.; Kirkup, M.; Alfonso, A.; Ganguli, A. K.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 450. (b) Yoshioka, T.; Watanabe, A.; Issiki, K.; Fukagawa, Y.; Ishikura, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4335. (c) Hanesian, S.; Bedeschi, A.; Battistini, C.; Mongelli, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1438.
- ⁵⁶ Para una revisión, véase: Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 49.
- ⁵⁷ (a) Ikeda, M.; Ohtani, S.; Yamamoto, T.; Sato, T.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 1763. (b) Clark, A. J.; Peacock, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1265. (c) Ishibashi, H.; Kodama, K.; Kameoka, C.; Kawanami, H.; Ikeda, M. *Synlett* **1995**, 912. (d) Ishibashi, H.; Kodama, K.; Kameoka, C.; Ikeda, M. *Synlett* **1995**, 915. (e) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Sato, T.; Kawanami, H.; Ikeda, M. *Synlett* **1994**, 445. (f) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Yoshikawa, A.; Ueda, R.; Kodama, K.; Sato, T.; Ikeda, M. *Synlett* **1993**, 649.
- ⁵⁸ (a) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Ferrara, M.; Spey, S. E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2335. (b) Piotti, M. E.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 111, y referencias allí citadas.
- ⁵⁹ Yang, H. W.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7657.
- ⁶⁰ Hanesian, S.; Bedeschi, A.; Battistini, C.; Mongelli, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1438.
- ⁶¹ Allmendinger, T.; Rihs, G.; Wetter, H. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 395.
- ⁶² Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Balentová, E.; Jiménez, A.; Oyarbide, J.; Fratila, R. M.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2007**, 9, 101.
- ⁶³ (a) Pérez-Faginas, P.; O'Reilly, F.; O'Byrne, A.; García-Aparicio, C.; Martín-Martínez, M.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; González-Muniz, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1593. (b) Bonache, M. A.; Cativiela, C.; García-López, M. T.; González-Muñiz, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5883.
- ⁶⁴ Lu, X.; Long, T. E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5051.

acoplamiento entre nitronas y alquinos (reacción de Kinugasa),⁶⁵ procesos fotoquímicos a partir de 2-piridonas,⁶⁶ la utilización del reactivo de Vilsmeier,⁶⁷ el acoplamiento intramolecular de amidas con bromuros de vinilo,⁶⁸ el acoplamiento intramolecular de β -cetoamidas aromáticas,⁶⁹ el proceso de sililcarbociclación de propargil tosilamidas,⁷⁰ la ciclocarbonilación de aminas propargílicas,⁷¹ la hidroaminación intramolecular de difluoropropargilamidas,⁷² el acoplamiento entre haluros de ácido o halogenuros de alquilo con iminas en presencia de monóxido de carbono,⁷³ la reacción de sales de *N*-tosilhidrazonas con iminas y monóxido de carbono,⁷⁴ la reacción de cloroaminas con cloruros de ácido⁷⁵ y la reacción de Reformatsky entre iminas y α -bromoésteres⁷⁶ entre otros, son, en general, mucho más específicos.

-
- ⁶⁵ Para una revisión, véase: (a) Marco-Contelles, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2198. Véanse también: (b) Khangarot, R. K.; Kaliappan, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6117. (c) Coyne, A. G.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 199. (d) Evans, D. A.; Kleinbeck, F.; Ruping, M. *Asymmetric Synthesis* **2007**, 72. (e) Ye, M.-C.; Zhou, J.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3576.
- ⁶⁶ Kumarasamy, E.; Jesuraj, J. L.; Omlid, J. N.; Ugrinov, A.; Sivaguru, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17106.
- ⁶⁷ Meshram, J.; Ali, P.; Tiwari, V. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1454.
- ⁶⁸ Zhao, Q.; Chaozhong, L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4037.
- ⁶⁹ (a) Xu, Z.; Huang, K.; Liu, T.; Xie, M.; Zhang, H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4923. (b) Liang, J.; Chen, J.; Du, F.; Zeng, X.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2820.
- ⁷⁰ (a) Aronica, L. A.; Valentini, G.; Caporusso, A. M.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6843. (b) Matsuda, I.; Sakakibara, J.; Nagashira, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7431.
- ⁷¹ Ma, S.; Wu, B.; Jiang, X. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2588.
- ⁷² Fustero, S.; Fernández, B.; Bello, P.; Del Pozo, C.; Arimitsu, S.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4251.
- ⁷³ (a) Xie, P.; Qian, B.; Huang, H.; Xia, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1613. (b) Dhawan, R.; Dghaym, R. D.; Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3927. (c) Troisi, L.; Ronzini, L.; Granito, C.; Pindinelli, E.; Troisi, A.; Pilati, T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12064. (d) Troisi, L.; Ronzini, L.; Granito, C.; De Vitis, L.; Pindinelli, E. T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1564. (e) Troisi, L.; De Vitis, L.; Granito, C.; Epifani, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1357. (f) Troisi, L.; De Vitis, L.; Granito, C.; Pilati, T.; Pindinelli, E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6895.
- ⁷⁴ Zhang, Z.; Liu, Y.; Ling, L.; Li, Y.; Dong, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4330.
- ⁷⁵ Petrik, V.; Röschenthaler, G.-V.; Cahard, D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3254.
- ⁷⁶ (a) Soengas, R. G.; Segade, Y.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 2617. (b) Carr, M.; Greene, L. M.; Knox, A. J. S.; Lluyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5752. (c) Yuan, Q.; Jian, S.-Z.; Wang, Y.-G. *Synlett* **2006**, 1113. (d) Sato, K.; Tarui, A.; Matsuda, S.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7679. (e) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Heterocycles* **2002**, 58, 47.

I.2.1. Síntesis de β -lactamas por reacción de Staudinger

La cicloadición de cetenas con iminas, conocida como reacción de Staudinger,⁷⁷ es probablemente la más general y útil de las aproximaciones al núcleo de 2-azetidiona, si se tienen en cuenta factores tales como versatilidad y estereocontrol. Esta metodología se ha utilizado tanto para la síntesis de β -lactamas,^{53a-d} como para la preparación de otros compuestos no β -lactámicos de interés biológico.⁷⁸ En los últimos años, se ha aplicado en síntesis sobre soporte polimérico, lo que permite acceder a sustratos β -lactámicos mediante química combinatoria.⁷⁹ Las cetenas⁸⁰ suelen prepararse *in situ* en condiciones térmicas a partir de azidocetonas,⁸¹ fotoquímicas a partir de metalcarbenoides,⁸² por reagrupamiento de Wolff a partir de α -diazocarbonilos⁸³ o por reacción de cloruros de ácido y derivados relacionados con aminas terciarias.⁸⁴ Alternativamente, se han descrito métodos para generar la cetena a partir de ácidos carboxílicos activados.⁸⁵ Los sustituyentes sobre el componente ceténico

⁷⁷ Staudinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51.

⁷⁸ (a) Véase referencia 4. (b) Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383.

⁷⁹ Para una revisión reciente sobre síntesis de β -lactamas en fase sólida, véase: (a) Mandal, B.; Ghosh, P.; Basu, B. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Heterocyclic Scaffolds I, β -Lactams*; Maes, B. U. W., Banik, B. K. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 22, pp 261-311. Véanse también: (b) Méndez, L.; Mata, E. G. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 810. (c) Poeylout-Palena, A. A.; Mata, E. G. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 791. (d) Testero, S. A.; Mata, E. G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4783. (e) Jian, S.-Z.; Yuan, Q.; Wang, Y.-G. *Synthesis* **2006**, 1829. (f) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 133.

⁸⁰ (a) Qi, H.; Li, X.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2702. Para una revisión reciente sobre cetenas, véase: (b) Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1081.

⁸¹ Moore, H. W.; Hughes, G.; Srinivasachar, K.; Fernández, M.; Nguyen, N. V.; Schoon, D.; Tranne, A. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4231.

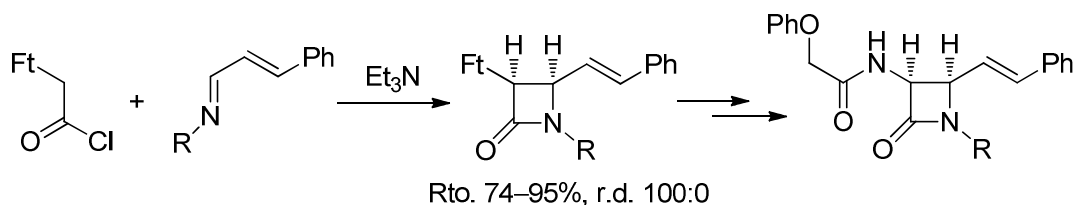
⁸² (a) Fernández, I.; Cossío, F. P.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 479. (b) Fernández, I.; Sierra, M. A.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13892. (c) Hegedus, L. S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4105. (d) Schwindt, M. A.; Miller, J. R.; Hegedus, L. S. *J. Organometallic Chem.* **1991**, 413, 1943.

⁸³ (a) Vaske, Y. S. M.; Mahoney, M. E.; Konopelski, J. P.; Rogow, D. L.; McDonald, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11379. (b) Jiao, L.; Zhang, Q.; Liang, Y.; Zhang, S.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 815. (c) Jiao, L.; Liang, Y.; Zhang, Q.; Zhang, S.; Xu, J. *Synthesis* **2006**, 659. (d) Danheiser, R. L.; Okamoto, I.; Lawlor, M. D.; Lee, T. W. *Org. Synth.* **2003**, 80, 160. (e) Lawlor, M. D.; Lee, T. W.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4375.

⁸⁴ (a) Wang, Z.; Chen, N.; Xu, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9690. (b) Benfatti, F.; Bottoni, A.; Cardillo, G.; Fabbroni, S.; Gentilucci, L.; Stenta, M.; Tolomelli, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2261. (c) Aoyama, H.; Sagae, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5951. (d) Skiles, J. W.; Mc Neil, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7277. (e) Carroll, R. D.; Reed, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 55, 5110.

⁸⁵ (a) Kant, J.; Walker, D. G. *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G. I., Ed. VCH Publishers: New York, 1993; pp 299-330. Para un ejemplo reciente sobre la generación de

de la reacción de Staudinger pueden ser muy variados (alquilo, arilo, halógeno, ciano, etc). Especialmente interesantes son las cetenas con sustituyentes amino protegidos, ya que permiten acceder a 3-amino-2-azetidionas precursoras de penicilinas⁸⁶ y cefalosporinas.⁸⁷ Aparte del ácido azidoacético (reacción de Bose)⁸⁸ y debido a la dificultad de trabajar con este compuesto por su carácter inestable y explosivo, se emplean otros grupos amino protegidos tales como ftalimido,⁸⁹ BocNH,⁹⁰ y la sal potásica del ácido (α -metil- β -metoxycarbonil)vinilaminoacético o "Sal de Dane".⁹¹ Asimismo, las hidroxicetenas O-protegidas sitúan un resto hidroxilo en la posición C3, susceptible de transformación posterior en un grupo amino. Los protectores del grupo hidroxilo más habituales son el bencilo,⁹² el acetilo,⁹³ y carbohidratos.⁹⁴ Un ejemplo de síntesis de 3-amino- β -lactamas se representa en el Esquema I.2.^{89b}



Esquema I.2

cetenas a partir de ácidos carboxílicos y sales de metoximetilen-*N,N*-dimetiliminio, véase: (b) Jarrahpour, A.; Zarei, M. *Tetrahedron* **2011**, 66, 5017. Para un ejemplo reciente sobre la generación de cetenas a partir de ácidos carboxílicos y oxiclورو de fósforo, véase: (c) Bari, S. S.; Bhalla, A.; Nagpal, Y.; Mehta, S. K.; Bhasin, K. K. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1979.

⁸⁶ Barrett, A. G. M.; Sakadarat, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5110.

⁸⁷ (a) Hagman, W. K.; O'Grady, L. A.; Ashe, B. M.; Dahlgreen, M. E.; Weston, H.; Maycock, A. L.; Knight, W. B.; Doherty, J. B. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24, 599. (b) Mukerjee, A. K. Singh, A. K. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1731.

⁸⁸ (a) Bose, A. K.; Anjaneyulu, B. *Chem. Ind. (London)* **1966**, 903. (b) Bose, A. K.; Anjaneyulu, B.; Bhattacharya, S. K.; Manhas, M. S. *Tetrahedron* **1967**, 23, 4769.

⁸⁹ (a) Greenlee, M. L.; DiNinno, F. P.; Salzmann, T. N. *Heterocycles* **1989**, 28, 195. (b) Bodurow, C.; Carr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4081.

⁹⁰ Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Chawla, H. P. S.; Dayal, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1880.

⁹¹ Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Van der Veen, J. M.; Amin, S. G.; Fernández, I. F.; Gala, K.; Gruska, R.; Kapur, J. C.; Khajavi, M. S.; Kreder, J.; Mukkavilli, L.; Ram, B.; Sugiura, M.; Vicent, J. E. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2321.

⁹² Palomo, C.; Aizpurura, J. M.; Ganboa, I.; Maneiro, E.; Odriozola, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1505.

⁹³ (a) Palomo, C.; Cossío, F. P.; Cuevas, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3109. (b) Bose, A. K.; Lal, B.; Dayal, B.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2633.

⁹⁴ Borer, B. C.; Balogh, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1039.

Los sustituyentes alquilo en C3 se han convertido en el tercer grupo de sustituyentes más buscado en química de β -lactamas desde el descubrimiento de los carbapenems PS-5 y PS-6. La síntesis directa desde precursores de monoalquilcetenas tiene un alcance muchas veces limitado, que se ha solventado mediante la utilización de equivalentes sintéticos de dichas cetenas tales como las alquil(feniltio)cetenas.⁹⁵ Las β -lactamas 3-vinilsustituidas se han obtenido por cicloadición de cloruro de crotonilo con iminas en presencia de base.⁹⁶ El resto vinilo puede transformarse en sustituyentes oxoalquilo, presentes en los carbapenems. Por otra parte, las 3-halo-2-azetidionas, utilizadas como intermedios en síntesis de asprenomicinas y de β -lactamas no sustituidas en C3, se obtienen por cicloadición de halocetenas con iminas.⁹⁷ Las alcóxicarbonilcetenas no pueden generarse a partir de los cloruros de ácido correspondientes. Sin embargo, su síntesis puede llevarse a cabo a partir de α -diazocarbonilos⁹⁸ o a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes en presencia de *N,N*-carbonildiimidazol.⁹⁹

En cuanto a las iminas que se utilizan en la reacción de Staudinger, se busca que posean sustituyentes susceptibles de ser transformados fácilmente con posterioridad. Como aldehídos de partida se utilizan, por la versatilidad de los grupos que aportan, el cinamaldehído,¹⁰⁰ el fenilgloxal,¹⁰¹ y los aldehídos láctico,¹⁰² y mandélico.¹⁰³ En nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado la utilización del gloxal, en forma de su *N,N'*-di-(*p*-metoxifenil)diimina, que permite introducir de manera directa el grupo formilo en posición C4, posibilitando, a su

⁹⁵ (a) Palomo, C.; Cossío, F. P.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Ontoria, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4418. (b) Palomo, C.; Cossío, F. P.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Ontoria, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4577.

⁹⁶ (a) Georg, G. I.; Mashava, P. M.; Guan, X. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 581. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; López, M. C.; Aurrekoetxea, N.; Oiarbide, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6425. (c) Bose, A. K.; Ghosh, M.; Manhas, M. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 575.

⁹⁷ Fujisawa, T.; Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7903.

⁹⁸ (a) Jiao, L.; Zhang, Q.; Liang, Y.; Zhang, S.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 815. (b) Georgian, V.; Boyer, S. K.; Edwards, B. *Heterocycles* **1977**, *7*, 1003.

⁹⁹ Nahmany, M.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5804.

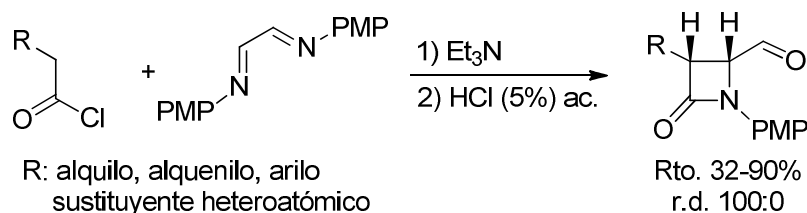
¹⁰⁰ Georg, G. I.; He, P.; Kant, J.; Mudd, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 451.

¹⁰¹ Alcaide, B.; Domínguez, G.; Escobar, G.; Parreño, U.; Plumet, J. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1579.

¹⁰² Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, Y.; Takashe, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5767.

¹⁰³ Evans, D. A.; Williams, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5065.

vez, la incorporación de grupos muy diversos (alquilo, alquenilo, arilo o heteroátomo) en la posición C3 del anillo β -lactámico (Esquema I.3).¹⁰⁴



Esquema I.3

I.2.2. Reacción de Staudinger asimétrica

La finalidad de la aproximación cetena-imina es acceder a precursores de compuestos con actividad biológica en forma ópticamente pura. Es necesario, por tanto, controlar el resultado estereoquímico de la reacción de Staudinger.¹⁰⁵ En principio, la quiralidad puede inducirse desde cualquiera de los componentes que intervienen en la reacción, es decir, cetenas quirales, iminas derivadas de aldehídos quirales o de aminas quirales, utilización de bases quirales y por último, catálisis quiral.

*Cetenas quirales*¹⁰⁶

En principio, no parece fácil lograr un control realmente efectivo del resultado estereoquímico de la cicloadición entre cetenas e iminas con un auxiliar quiral situado en el componente ceténico. Como se verá más adelante, éste se sitúa lejos del centro reactivo en el intermedio zwitteriónico de la reacción. Los primeros intentos realizados con el cloruro de mentiloxiacetilo no produjeron excesos diastereoméricos realmente útiles. El primer auxiliar quiral eficiente y fácilmente asequible se debe a Evans y Sjögren, que obtuvieron una elevada selectividad diastereofacial *cis* al utilizar cloruro de (S)-(4-fenil-2-oxo-oxazolidin-3-il)acetilo (Esquema I.4).¹⁰⁷ Varios grupos han desarrollado posteriormente esta

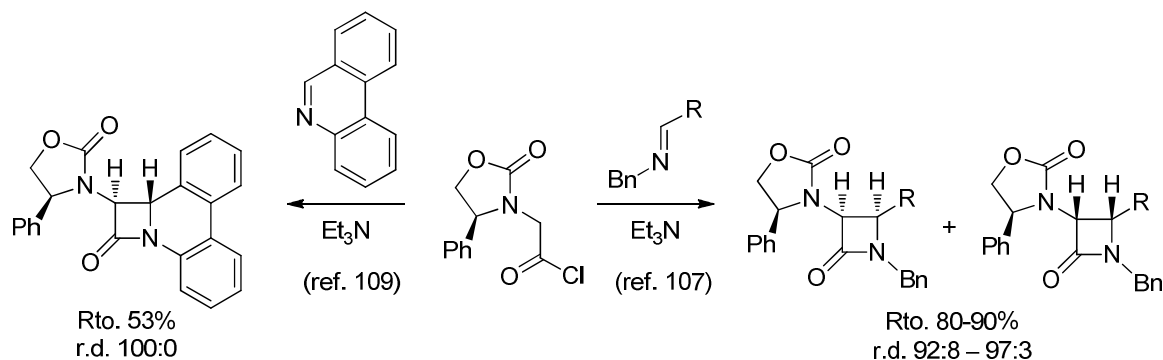
¹⁰⁴ (a) Alcaide, B.; Martín-Cantalejo, Y.; Pérez-Castells, J.; Rodríguez-López, J.; Sierra, M. A.; Monje, A.; Pérez-García, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5921. (b) Alcaide, B.; Martín-Cantalejo, Y.; Plumet, J.; Rodríguez-López, J.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 803.

¹⁰⁵ Para una revisión sobre la estereoselectividad de la reacción de Staudinger, véase: Xu, J. *Arkivoc* **2009**, (ix), 21.

¹⁰⁶ (a) Ghosez, L.; Bogdan, S.; Cérésiat, M.; Frydrych, C.; Marchand-Brynaert, J.; Moya Portuguez, M.; Hubert, I. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 393. (b) Rogalska, E.; Belzecki, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1397.

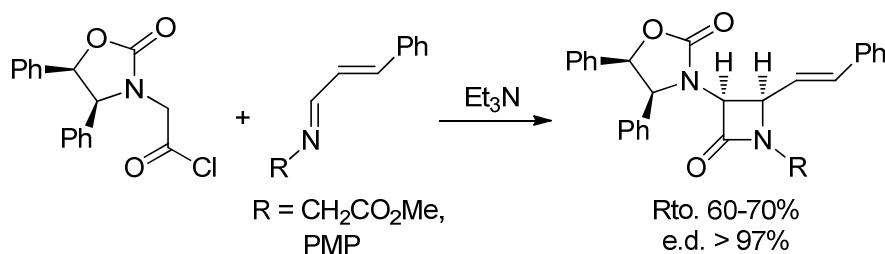
¹⁰⁷ Evans, D. A.; Sjögren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783.

metodología con excelentes resultados en cuanto a generalidad y aplicabilidad.¹⁰⁸ Iminas cíclicas tales como fenantridina,¹⁰⁹ y derivados de 1*H*-1,2-diazepina,¹¹⁰ se han hecho reaccionar con cetenas derivadas del auxiliar quiral de Evans-Sjögren, obteniéndose en este caso las correspondientes *trans*- β -lactamas policíclicas con elevada selectividad diastereofacial (Esquema I.4).



Esquema I.4

Por otro lado, se ha utilizado otro auxiliar quiral, análogo al de Evans, que proviene del (1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanol. Esta oxazolidinona proporciona excesos diastereoméricos excelentes y se puede eliminar fácilmente por hidrogenación utilizando el catalizador de Perlman (Esquema I.5).¹¹¹



Esquema I.5

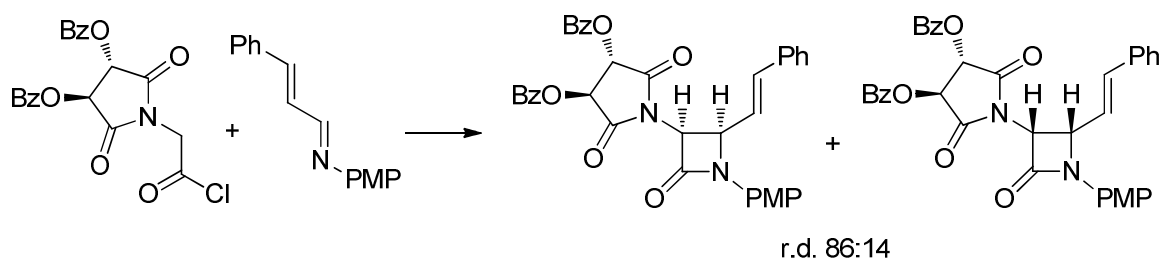
¹⁰⁸ (a) Boger, D. L.; Myers, J. B. Jr. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5385. (b) Ojima, I.; Chen, H.-J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 625. (c) Ojima, I.; Shimizu, N.; Qiu, X.; Chen, H.-J. C.; Nakahashi, K. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 649.

¹⁰⁹ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Pardo, C.; Rodríguez-Vicente, A.; Ruiz, M. P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7894. (b) Alcaide, B.; Rodríguez-Vicente, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2005.

¹¹⁰ Muller, M.; Bur, D.; Tschambeau, T.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 767.

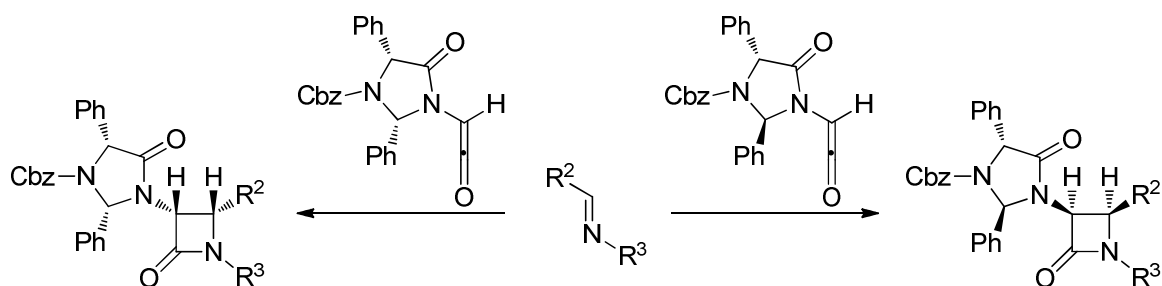
¹¹¹ (a) Palomo, C.; Ganboa, I.; Kot, A.; Dembkowski, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6398. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Legido, M.; Mielgo, A.; Galarza, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1432 y referencias allí citadas.

En general, los restantes auxiliares quirales que proporcionan buena selectividad facial están directamente relacionados con los ácidos oxazolidinilacéticos de Evans. Así, Cooper ha utilizado la oxazolidinona derivada de norefedrina obteniendo excesos diastereoméricos superiores al 95%.¹¹² También ha utilizado una tartarimida cuyo centro quiral director está en β respecto al nitrógeno amídico, obteniendo, como es lógico, excesos diastereoméricos más modestos (Esquema I.6).¹¹²



Esquema I.6

La configuración del carbono quiral contiguo al nitrógeno de la cetena gobierna, aparentemente, el sentido de la inducción asimétrica. Así, por ejemplo, en el Esquema I.7 se observa como la configuración de los carbonos 3 y 4 en los productos finales es la opuesta, a pesar de que la configuración del centro quiral contiguo al carbonilo de la imidazolidinona es la misma.¹¹³



Esquema I.7

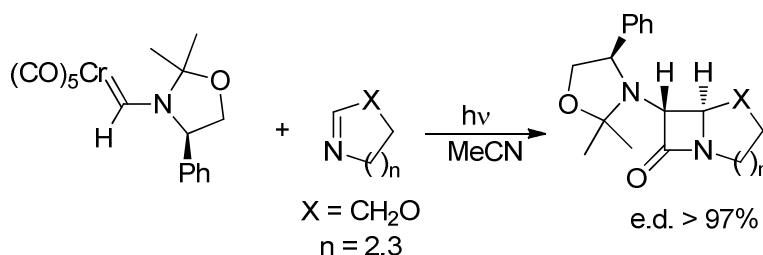
Más recientemente, se ha descrito la síntesis de β -lactamas espirocíclicas, con baja relación diastereomérica, utilizando una cetena quiral derivada de la D-(+)-glucosa.¹¹⁴

¹¹² Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 485.

¹¹³ Cooper, R. D. G. *Eur. Pat. Appl.* EP 254578 A1 19880127, **1988**.

¹¹⁴ Chincholkar, P. M.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9179.

Por otra parte, Hegedus ha desarrollado complejos cromocarbénoides ópticamente activos para obtener β -lactamas con excelentes selectividades y rendimientos (Esquema I.8).¹¹⁵



Esquema I.8

Iminas derivadas de aldehídos quirales

Con esta aproximación se logra situar un centro quiral director en una posición más próxima al centro reactivo. La inducción asimétrica que se consigue es, por lo tanto, generalmente buena. La primera síntesis asimétrica de β -lactamas que utilizó esta aproximación se debe a Hubschwerlen y Schmid.¹¹⁶ Estos autores usaron iminas derivadas del acetónido del D-gliceraldehído consiguiendo excesos diastereoméricos superiores al 95% (Esquema I.9). Otros autores,¹¹⁷ han publicado estudios utilizando tanto D- como L-gliceraldehído,¹¹⁸ obteniéndose, en la mayoría de los casos, total estereoselectividad *cis* y muy buenos rendimientos.¹¹⁹ No olvidemos, además, la importancia de la existencia de sustratos manejables en sus dos formas quirales para acceder a voluntad a cada uno de los enantiómeros.

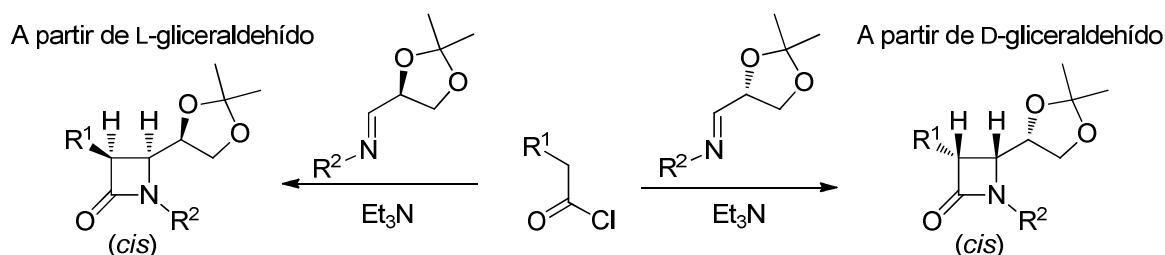
¹¹⁵ Algunas referencias sobre la síntesis de β -lactamas quirales con complejos cromocarbénoides son: (a) Lage, M. L.; Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 593. (b) Fernández, I.; Sierra, M. A.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Cossío, F. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5988. (c) Achmatowicz, M.; Hegedus, L. S.; David, S. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 7661. (d) Narukawa, Y.; Juneau, K.; Snustad, D.; Miller, D. B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5453. (e) Betschart, C.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5010. (f) Thompson, D. K.; Suzuki, N.; Hegedus, L. S.; Satoh, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1461. (g) Hegedus, L. S.; de Weck, G.; D'Andrea, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2122.

¹¹⁶ Hubschwerlen, C.; Schmid, G. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2206.

¹¹⁷ (a) Aszodi, J.; Bonet, A.; Teutsch, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1579. (b) Thomas, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5239.

¹¹⁸ Para una síntesis práctica a escala de multigramo de ambos enantiómeros del acetónido del gliceraldehído, véase: Michel, P.; Ley, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3898.

¹¹⁹ Bose, A. K.; Hedge, V. R.; Wagle, D. R.; Bari, S. S.; Manhas, M. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 161.



Esquema I.9

Las iminas derivadas del (S)-lactaldehído proporcionan, asimismo, buenos resultados estereoquímicos.¹²⁰ Independientemente, Palomo¹²¹ y Colvin¹²² han utilizado esta aproximación para obtener las correspondientes *cis* β-lactamas con excelente estereocontrol (Esquema I.10). La utilización de iminas derivadas de α,β-epoxialdehídos quirales¹²³ y del L-serinal-*N,O*-diprotectado,^{93a} que permiten obtener β-lactamas con estereoselectividad prácticamente total, son ejemplos adicionales de esta aproximación (Esquema I.10).

Más recientemente, Deshmukh ha utilizado como fuente quiral un aldehído bicíclico, sintetizado a partir de D-sorbitol, que da lugar a β-lactamas con estereoselectividad total en la mayoría de los casos ensayados (Esquema I.10).¹²⁴ El mismo autor había descrito anteriormente la obtención de β-lactamas con elevados excesos diastereoméricos, induciendo quiralidad desde un centro situado en β respecto del carbono aldimínico, una aproximación que usualmente conduce a pobres excesos diastereoméricos.¹²⁵

¹²⁰ (a) Obi, K.; Ito, Y.; Terashima, S. *Chem. Phar. Bull.* **1990**, 38, 917. (b) Ito, Y.; Kawabata, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5751.

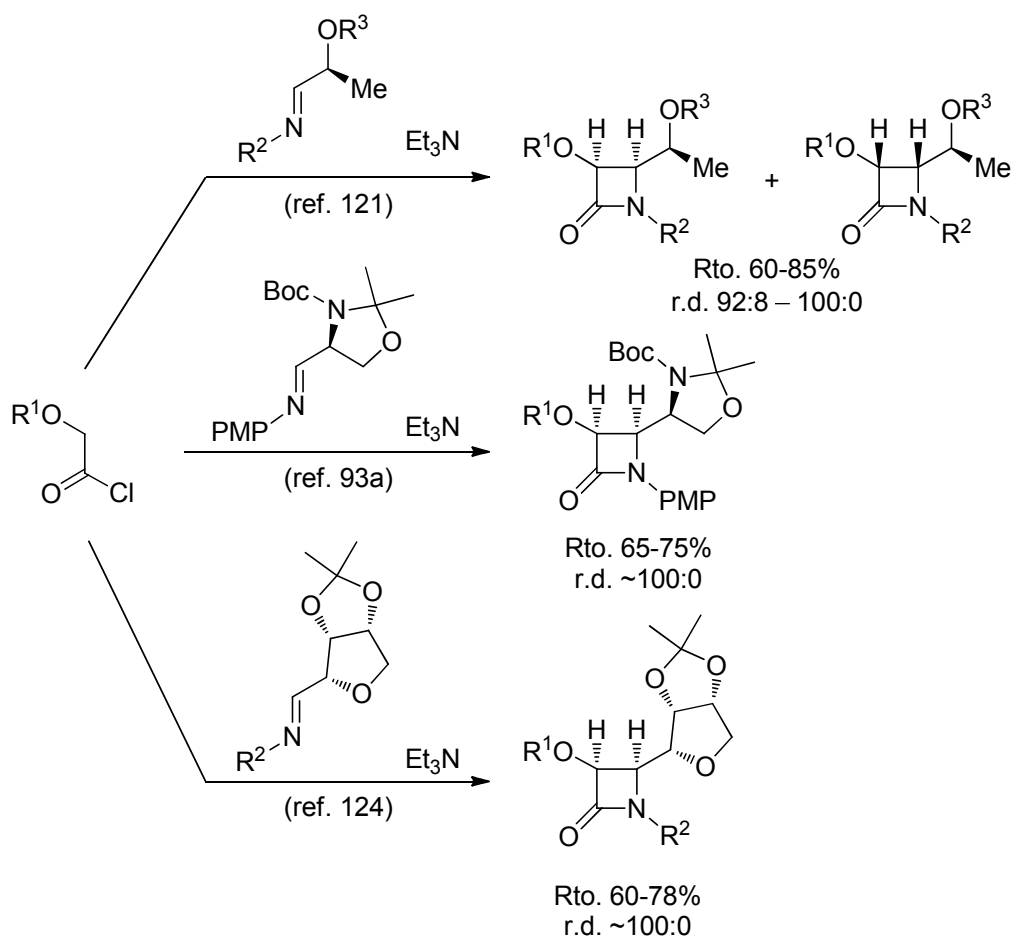
¹²¹ Palomo, C.; Cossío, F. P.; Ontoria, J. M.; Odriozola, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3105.

¹²² Brown, A. D.; Colvin, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5187.

¹²³ Dunningan, J.; Weigel, L. O. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6225.

¹²⁴ Shaikh, A. L.; Kale, A. S.; Abrar Shaikh, Md.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3380.

¹²⁵ (a) Jarayaman, M.; Srirajan, Y.; Desmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3741. (b) Jarayaman, M.; Desmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. *Synlett* **1992**, 749.



Esquema I.10

Iminas derivadas de aminas quirales 126

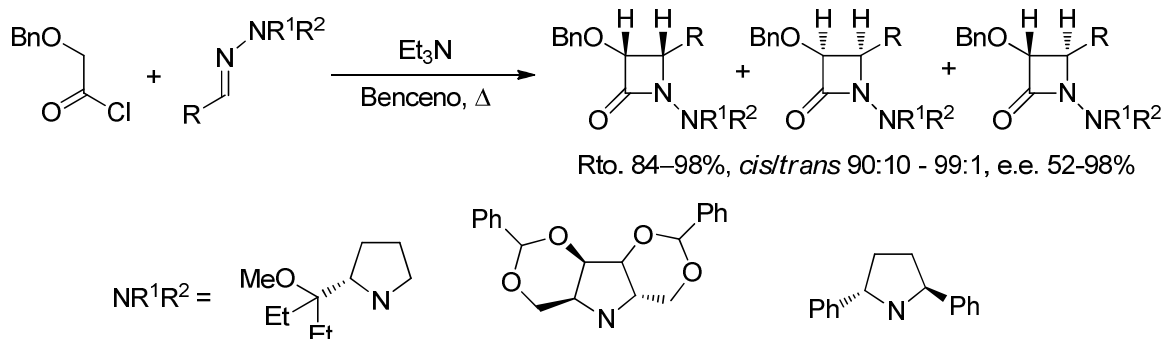
Debido a la lejanía entre el centro estereogénico director y el centro de reacción, esta aproximación es la que ha proporcionado peores resultados de inducción asimétrica.¹²⁷ Sin embargo, Anaya y col. han utilizado el ditiano derivado de la D-glucosamina como un auxiliar quiral eficiente.¹²⁸ Posteriormente, Lassaletta y col. han descrito la síntesis enantioselectiva de 4-alkil(aril)-3-hidroxi- β -lactamas por ciclación [2+2] a partir de hidrazonas quirales y

¹²⁶ (a) Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 307. (b) Georg, G. I.; He, P.; Kant, J.; Mudd, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 451. (c) Kamiya, T.; Oku, T.; Nakaguchi, O.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5119. (d) Just, G.; Liak, T. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 211.

127 Ojima, I.; Suga, S.; Abe, R. *Chem. Lett.* **1980**, 853.

¹²⁸ Anaya, J.; Gero, S. D.; Grande, M.; Hernando, J. I. M.; Laso, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 837 y referencias allí citadas.

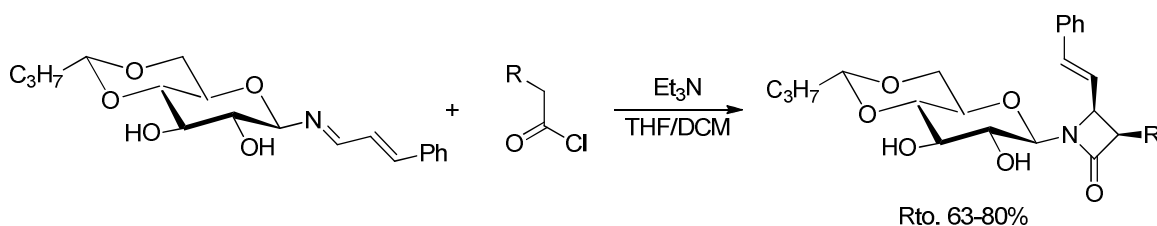
α -benciloxicetenas (Esquema I.11).¹²⁹ La selectividad obtenida es excelente, y sólo en algunos casos se identificaron trazas de los correspondientes isómeros *trans*.



Esquema I.11

En un trabajo reciente, Kurteva y col. han estudiado la influencia de naftiletilaminas quirales en la reacción de Staudinger, observando excesos diastereoméricos de hasta el 48% cuando se utiliza 1-(2-naftil)etilamina, mientras que la relación diastereomérica se reduce dramáticamente al usar 1-(1-naftil)etilamina como auxiliar quiral.¹³⁰

Muy recientemente, se ha descrito que la reacción de Staudinger utilizando iminas derivadas de la D-glucopiranosilamina transcurre con total selectividad *cis* y rendimientos de moderados a buenos (Esquema I.12).¹³¹



Esquema I.12

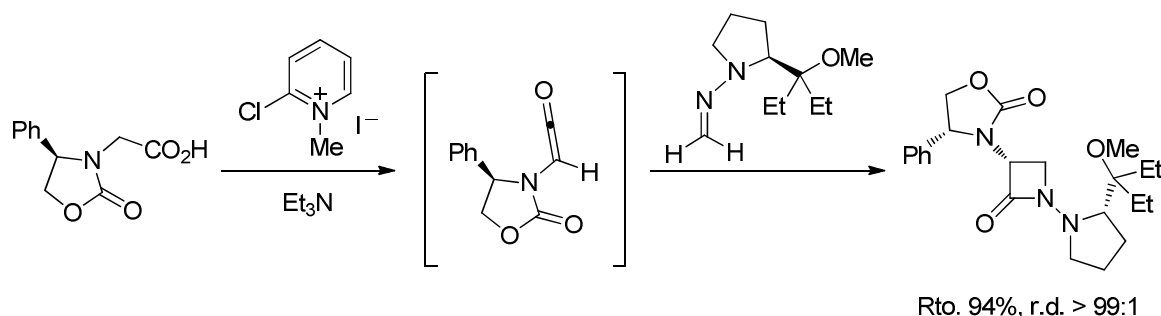
¹²⁹ Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 831.

¹³⁰ Kurteva, V. B.; Todorov, A. R.; Stoylova-Dicheva, M. *Arkivoc* **2011**, (xi), 198.

¹³¹ Nagarajan, S.; Arjun, P.; Raaman, N.; Shah, A.; Sobhia, M. E.; Das, T. M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3037.

Doble inducción asimétrica

Lassaletta y col. han descrito un ejemplo muy novedoso, en el cual la quiralidad se induce a través de dos componentes: el precursor ceténico y la imina.¹³² La reacción procede prácticamente con total diastereoselectividad y con excelentes rendimientos para dar lugar a β -lactamas no sustituidas en la posición 4 (Esquema I.13).



Esquema I.13

Catálisis quiral¹³³

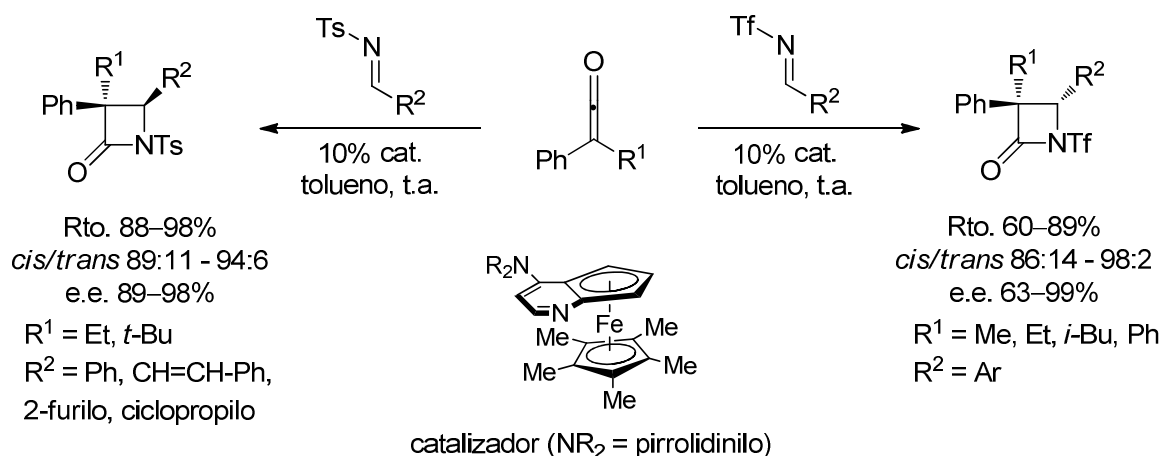
Aunque se ha descrito una gran variedad de auxiliares quirales para la síntesis asimétrica de β -lactamas por reacción de Staudinger, son menos numerosos los ejemplos que se pueden encontrar en la literatura sobre catálisis enantioselectiva, si bien, hoy en día, es el área de mayor interés dentro de la síntesis asimétrica de β -lactamas y la que ha experimentado un mayor desarrollo en los últimos años.

Existen pocos estudios que intenten inducir quiralidad en la reacción de Staudinger utilizando una base quiral para generar la cetena. En 1987, Cooper¹¹² supuso que el complejo formado por el cloruro de ácido y una base quiral podría atacar a la imina para dar una sal de acilimonio quiral pero no obtuvo ninguna enantioselectividad utilizando diferentes bases quirales en condiciones de reacción diversas.

¹³² (a) Martín-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Muñoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 11, 6111. (b) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Monge, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2893.

¹³³ Para una revisión reciente, véanse: (a) Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6771. (b) Paull, D. H.; Abraham, C. J.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 655.

El grupo de Fu ha llevado a cabo estudios de la reacción de Staudinger asimétrica utilizando como catalizador quiral un derivado de ferrociclopentadienilo.¹³⁴ La reacción de cetenas diferentemente sustituidas con diversas iminas conduce a las correspondientes β -lactamas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. La diastereoselectividad *cis/trans* de la reacción puede modularse incorporando un sustituyente de efecto electrónico apropiado en el nitrógeno imínico. Así, las *N*-tosiliminas dan lugar preferentemente a β -lactamas *cis*, mientras que las *N*-trifliliminas originan β -lactamas *trans* como isómeros mayoritarios (Esquema I.14).

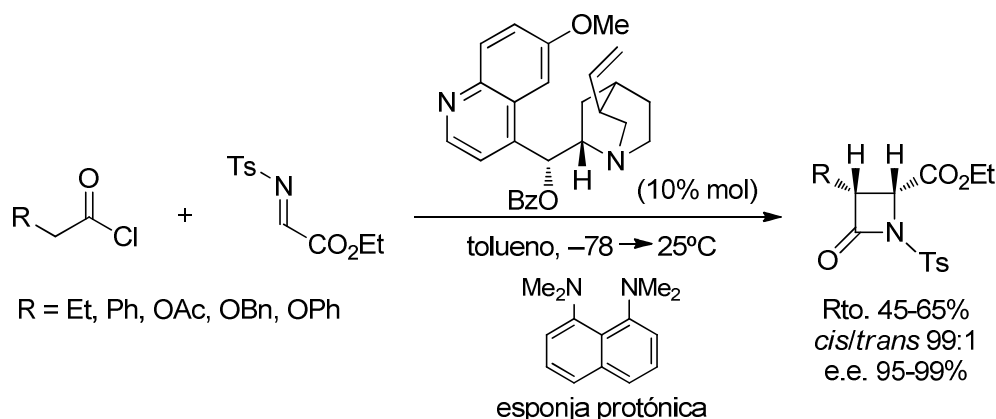


Esquema I.14

Lectka y col. han sido los primeros que han descrito una reacción de Staudinger enantioselectiva organocatalizada para la síntesis de β -lactamas. La reacción se lleva a cabo entre una imina no nucleófila y diversos cloruros de ácido en presencia de una base quiral ópticamente pura, la benzoilquinina (BQ), como catalizador. Las correspondientes *cis*- β -lactamas se han sintetizado con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema I.15).¹³⁵

¹³⁴ (a) Fu, G. C.; Lee E. C.; Hodous, B. L.; Bergin E.; Shih C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586. (b) Fu, G. C.; Hodous, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578.

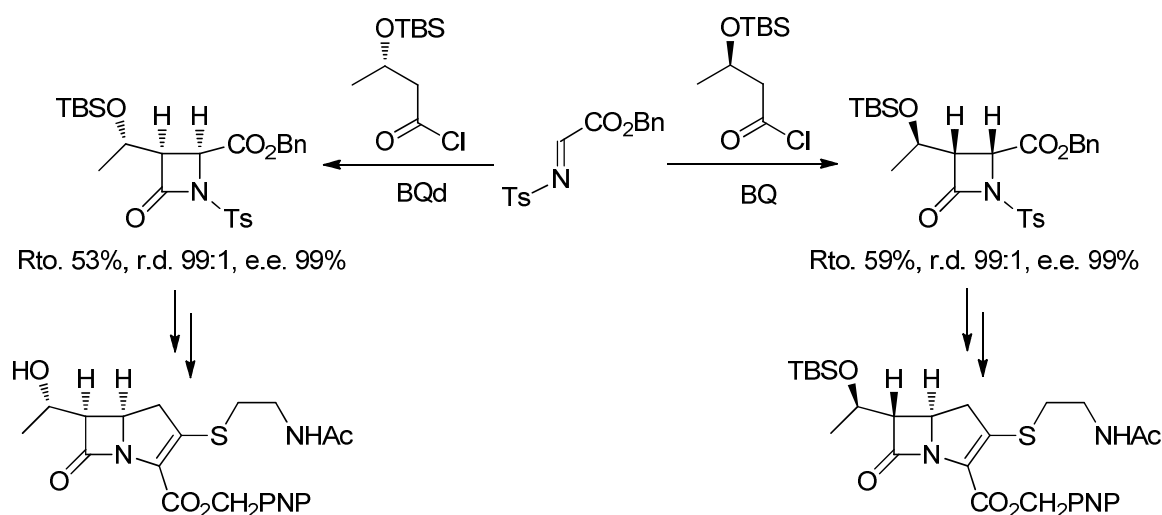
¹³⁵ (a) France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206. (b) France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592. (c) France, S.; Wack, H.; Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Witsil, D. R.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603. (d) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626. (e) Taggi, A. E.; Wack, H.; Hafez, A. M.; France, S.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 627. (f) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury III, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831. (g) Wack, H.; Drury III, W. J.; Taggi, A. E.; Ferraris, D.; Lectka, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1985.



Esquema I.15

Posteriormente, el grupo de Calter ha descrito la síntesis asimétrica de *cis*-3-fenoxi-4-aryl- β -lactamas utilizando como co-catalizadores el clorhidrato de una sililquinina y un complejo lantánido con ligandos voluminosos, responsable, éste último, del aumento en la diastereoselectividad del proceso. Los sustratos óptimos son las *N*-sulfoniliminas derivadas de aldehídos aromáticos con sustituyentes electroattractores.¹³⁶

La utilización de alcaloides derivados de la *cinchona*, tales como la *O*-benzoilquinina (BQ) o su diastereoisómero la *O*-benzoilquinidina (BQd), ha permitido acceder a dos derivados de tienamicina en su forma enantioméricamente pura, con niveles de enantio- y diastereoselectividad muy elevados (Esquema I.16).¹³⁷

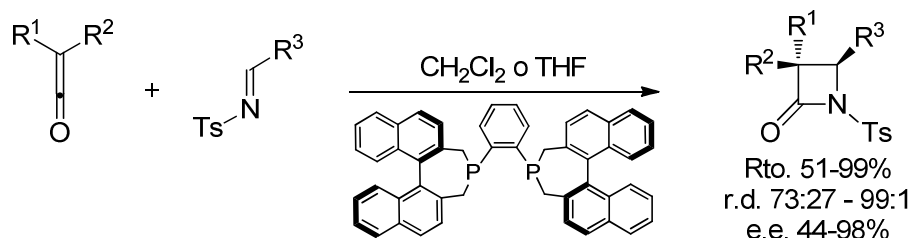


Esquema I.16

¹³⁶ Huang, Y.; Calter, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 1657.

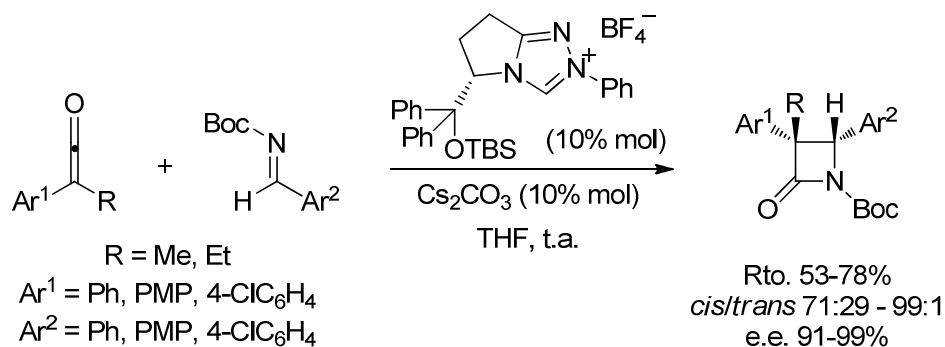
¹³⁷ Bodner, M. J.; Phelan, R. M.; Townsend, C. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3606.

Muy recientemente, se ha descubierto la utilidad del (*R*)-binafano como organocatalizador en la síntesis asimétrica de *trans*- β -lactamas a partir de cetenas disustituidas y *N*-tosil-arilimininas, consiguiéndose una enantioselectividad de moderada a excelente y alta diastereoselectividad en la mayor parte de los casos (Esquema I.17).¹³⁸



Esquema I.17

No fue hasta el año 2008 cuando se describió por primera vez la utilización de carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) quirales como catalizadores de la reacción de Staudinger enantioselectiva. Por un lado, Ye y col. utilizaron sales de triazolio como catalizador en la reacción de arilalquilcetenas y *N*-*tert*-butoxicarbonilimininas derivadas de aldehídos aromáticos, obteniéndose las correspondientes *cis*- β -lactamas con buena diastereoselectividad y excelentes excesos enantioméricos (Esquema I.18).¹³⁹ Al mismo tiempo, el grupo de Smith publicó un estudio similar utilizando sales de imidazolinio, si bien los excesos enantioméricos resultaron inferiores.¹⁴⁰



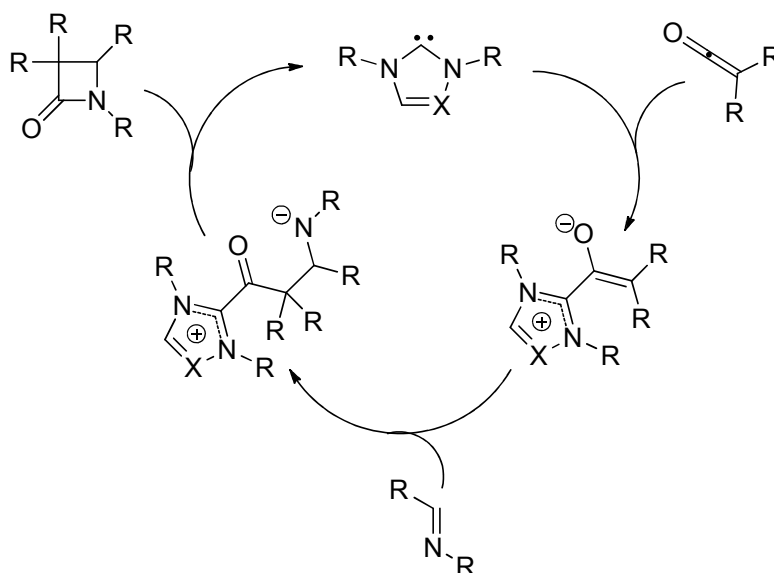
Esquema I.18

¹³⁸ Chen, S.; Salo, E. C.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1784.

¹³⁹ Zhang, Y.-R.; He L.; Wu, X.; Shao, P.-L.; Ye, S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 277.

¹⁴⁰ Duguet, N.; Campbell, C. D.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1108.

Más recientemente, se han preparado y utilizado otros carbenos *N*-heterocíclicos como organocatalizadores, obteniéndose enantioselectividades moderadas.¹⁴¹ Además, el grupo de Inesi ha conseguido generar dichos NHC por reducción electroquímica, sin necesidad de utilizar una base.¹⁴² Liu y col. han realizado diferentes estudios teóricos computacionales sobre el mecanismo de la reacción, que parecen indicar que el carbeno preformado ataca inicialmente a la cetena, de manera exclusiva, para generar un intermedio zwitteriónico.¹⁴³ Seguidamente, se produce una reacción de tipo Mannich entre el enolato generado y la imina para dar un nuevo intermedio que permite obtener la correspondiente β -lactama por ciclación intramolecular final, recuperándose el organocatalizador (Esquema I.19).



Esquema I.19

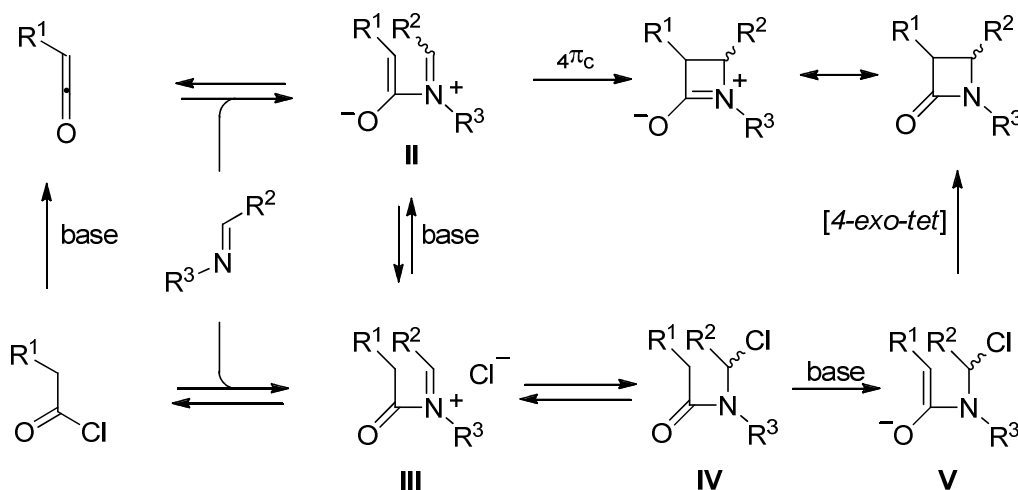
¹⁴¹ (a) Duguet, N.; Donalson, A.; Leckie, S. M.; Kallström, E. A.; Campbell, C. D.; Shapland, P.; Brown, T. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 601. (b) Duguet, N.; Donalson, A.; Leckie, S. M.; Douglas, J.; Shapland, P.; Brown, T. B.; Churchill, G.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 582. (c) Sereda, O.; Blanrue, A.; Wilhelm, R. *Chem. Commun.* **2009**, 1040.

¹⁴² Feroci, M.; Chiarotto, I.; Orsini, M.; Inesi, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4121.

¹⁴³ (a) Tang, K.; Wang, J.; Hou, Q.; Cheng, X.; Liu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 942. (b) Tang, K.; Wang, J.; Cheng, X.; Hou, Q.; Liu, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6249.

I.2.3. Mecanismo de la reacción de Staudinger

A pesar del tiempo transcurrido desde el descubrimiento de la reacción de Staudinger y de los numerosos estudios realizados sobre la misma, su mecanismo no está totalmente esclarecido.¹⁴⁴ Hay numerosos y variados factores que intervienen en la reacción. Además de la estructura y del tamaño de los sustituyentes, y de que la cetena suele generarse *in situ* introduciendo una base en el medio de reacción, la presencia de intermedios cargados hace que el disolvente sea un factor muy importante. También influyen factores tales como el orden de adición de los reactivos¹⁴⁵ o la temperatura. En general, cuando el cloruro de ácido se adiciona (preferentemente a baja temperatura) sobre una disolución de la imina y la amina terciaria (comúnmente trietilamina) se obtiene el aducto *cis* de forma mayoritaria o exclusiva. Por el contrario, cuando la base se añade sobre una mezcla de la imina y el cloruro de ácido se obtienen mezclas *cis/trans* en las que el isómero *trans* es mayoritario. Además, se ha demostrado que en las condiciones de reacción utilizadas no se produce la isomerización de las β -lactamas *cis* ya formadas a sus correspondientes isómeros *trans* (más estables termodinámicamente). En la actualidad se acepta que la formación de 2-azetidinonas ocurre a través del ion dipolar con estructura II (Esquema I.20).



Esquema I.20

¹⁴⁴ Para revisiones recientes sobre el mecanismo de la reacción de Staudinger, véase: (a) Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossío, F. P. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Heterocyclic Scaffolds I, β -Lactams*; Maes, B. U. W., Banik, B. K. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 22, pp 313-347. (b) Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925.

¹⁴⁵ (a) Wells, J. N.; Lee, R. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1477. (b) Referencia 88b.

La formación de estos intermedios puede ocurrir, además, por dos caminos diferentes. Por un lado, el ataque de la cetena formada *in situ* sobre la imina formaría un ion dipolar que conduciría a la β -lactama por cierre conrotatorio. Alternativamente, la acilación de la imina por el cloruro de ácido produciría una sal de imonio **III**, que posteriormente evolucionaría al ion dipolar **II** por acción de la base presente en el medio de reacción. Se ha propuesto que la formación del ion dipolar **II** ocurra por ataque del HOMO de la imina al LUMO de la cetena en una disposición ortogonal. Este ion dipolar sufre posteriormente un cierre conrotatorio [2+2] formando la β -lactama. El segundo estado de transición que da lugar al cierre del anillo parece ser la etapa limitante de la velocidad del proceso. Además, existe una amplia evidencia en contra de un mecanismo concertado cetena-imina [$\pi_{2s} + \pi_{2a}$] del tipo del propuesto para la cicloadición cetena-olefina.¹⁴⁶ Panunzio ha puesto en evidencia la naturaleza no concertada de la reacción de Staudinger al aislar intermedios O-sililados.¹⁴⁷ El grupo de Sordo, en un estudio teórico *ab initio* del mecanismo de la reacción de Staudinger, llega a resultados coherentes con la existencia de un intermedio zwitteriónico.¹⁴⁸ Estudios anteriores habían sugerido que, en ausencia de base, el intermedio **III** formado puede sufrir un ataque nucleófilo para dar la amida **IV** (que se ha aislado en algunos casos).¹⁴⁹ Seguidamente la captura de un protón conduce al enolato **V**, el cual puede ciclar mediante un proceso S_N2 intramolecular. Este último paso supone un proceso de ciclación 4-*exo-tet* que está favorecido según las reglas de Baldwin.¹⁵⁰

Por otra parte, Lynch ha examinado la reacción de cloruros de ácido e iminas en presencia de bases, a baja temperatura, por espectroscopía IR de trasformada de Fourier.¹⁵¹ La medida de las constantes de formación de la cetena a partir del cloruro de ácido y de la base, y de su reacción con la imina,

¹⁴⁶ (a) Arrieta, A.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8458. (b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2106.

¹⁴⁷ Bandini, E.; Favi, G.; Martinelli, G.; Panunzio, M.; Piersanti, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1077.

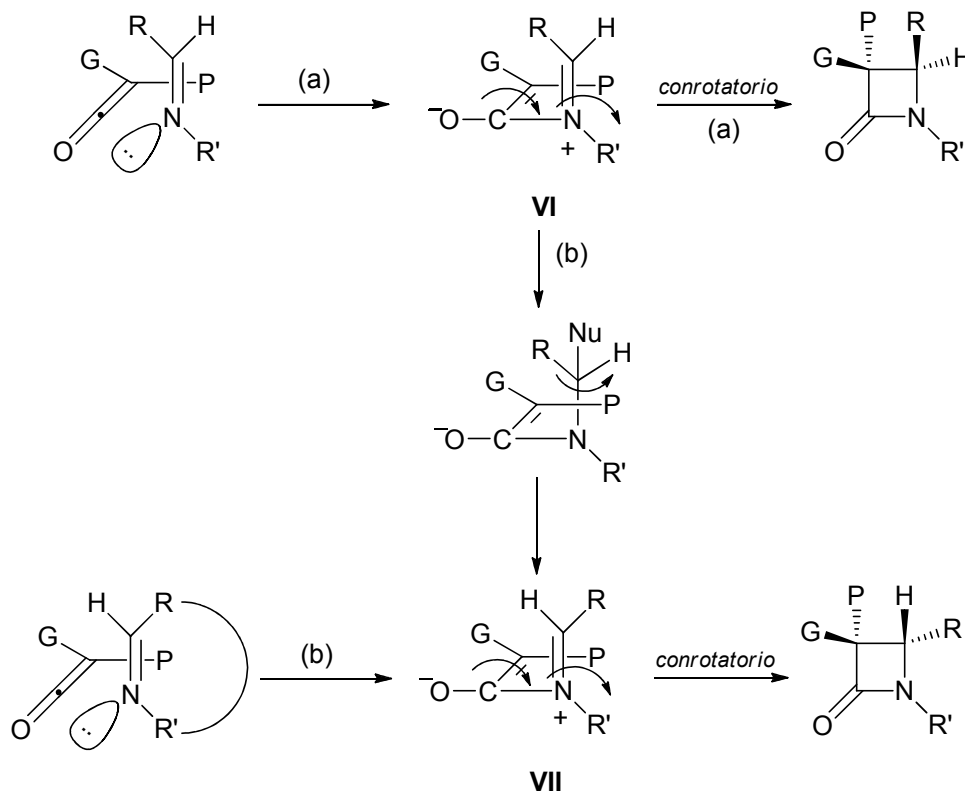
¹⁴⁸ (a) López, R.; Sordo, T. L.; Sordo, J. A.; González, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7036. (b) Sordo, J. A.; González, J.; Sordo, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6249.

¹⁴⁹ (a) Moore, H. W.; Hernández, L.; Chambers, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2245. (b) Nelson, D. A. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1447. (c) Bose, A. K.; Spiegelman, G.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3167. (d) Duran, F.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 245.

¹⁵⁰ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 735.

¹⁵¹ Lynch, J. E.; Riseman, S. M.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Smith, G. B. Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3792.

permite concluir que las 2-azetidinonas proceden de la reacción con la cetena generada *in situ*, y no de la acilación directa de la imina por el cloruro de ácido. Según Brady,¹⁵² el ataque nucleófilo del par de electrones del nitrógeno de la imina sobre la cetena se da por el lado que determine el volumen de sus sustituyentes (Esquema I.21). El sustituyente de la imina se sitúa hacia dentro, “inward”, debido a la preferencia por la configuración *E* de la misma. El orbital p del carbono con hibridación sp de la cetena interacciona entonces con el par de electrones sin compartir de la imina.¹⁵³ El cierre conrotatorio del ion dipolar inicialmente formado, **VI**, conduciría a la β-lactama *cis*, menos estable termodinámicamente (Esquema I.21, camino a). La formación de *trans*-β-lactamas a partir de iminas cíclicas (de configuración *Z* prefijada) puede explicarse de manera similar por cierre conrotatorio del ion dipolar **VII**.



Esquema I.21

¹⁵² Brady, W. T.; Gu, Y. Q. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2838.

¹⁵³ Baigrie, L. M.; Siklay, H. R.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5391.

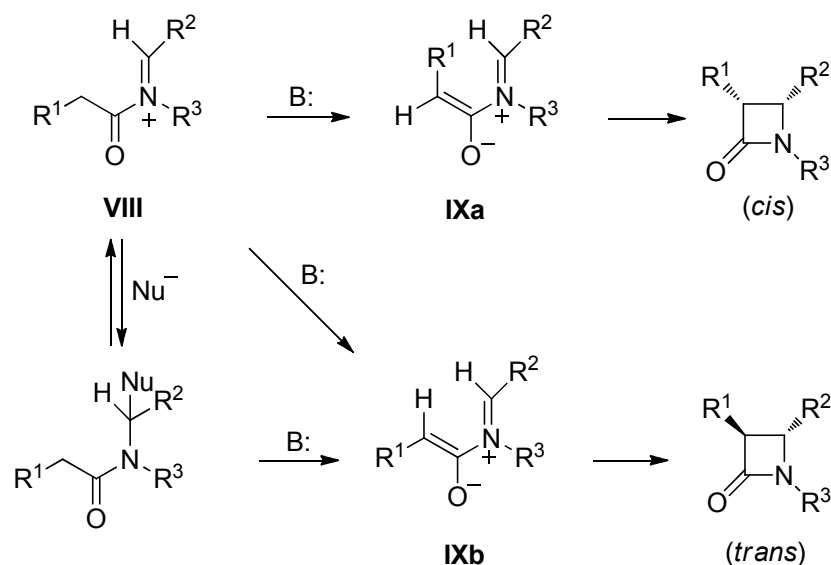
La formación de β -lactamas *trans* o de mezclas *cis-trans* puede explicarse por dos caminos diferentes. Por un lado, la adición de un nucleófilo al intermedio zwitteriónico **VI** (Esquema I.21, camino b), permitiría el giro del enlace imínico, dando como resultado la isomerización del ion dipolar a un nuevo intermedio **VII**, que evolucionaría posteriormente a la β -lactama *trans*. Por otro lado, y para sustratos como los imidatos, algunas C-ariliminas y C-alquiliminas, que tienen preferencia por la formación de producto *trans*, se postula que estos grupos, al estabilizar la carga positiva del ion dipolar intermedio, favorecen la isomerización de **VI** a **VII** originando así, tras el cierre conrotatorio, la β -lactama *trans*.¹⁵⁴ Asimismo, el proceso de isomerización también se favorece con *N*-fenilsulfeniliminas.¹⁵⁵

En cuanto al segundo camino de reacción postulado, la acilación directa de la imina por el cloruro de ácido formaría el cloruro de *N*-aciliminio **VIII**. Este intermedio puede evolucionar al ion dipolar **IX** si la base presente en el medio captura un protón, y éste cicla conrotatoriamente a la β -lactama. Dependiendo de la geometría del enolato inicialmente formado (**IXa** ó **IXb**), se obtendrían los productos *cis* o *trans*. Alternativamente, podría producirse la isomerización del enlace imínico por adición-eliminación de un nucleófilo en el ion dipolar intermedio **VIII** lo que conduciría, finalmente, al compuesto más estable, la β -lactama *trans* (Esquema I.22).¹⁵⁶

¹⁵⁴ (a) Dumas, S.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4967. (b) Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784.

¹⁵⁵ (a) Coantic, S.; Mouysset, D.; Mignani, S.; Tabart, M.; Stella, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4301. (b) Coantic, S.; Mouysset, D.; Mignani, S.; Tabart, M.; Stella, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3205.

¹⁵⁶ (a) Palomo, C.; Cossío, F. P.; Gamboa, I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3041. (b) Doyle, T. W.; Belleau, B.; Luh, B.; Ferrari, C. F.; Cunningham, M. P. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 468.



Esquema I.22

Un estudio realizado por Cossío y col. puso de manifiesto que el proceso S_N2 para dar las 2-azetidinonas *trans* está favorecido.¹⁵⁷ Además, debido a la formación de estados de transición con bastante carácter iónico, el empleo de disolventes polares puede incluso favorecer la estereoselectividad *trans*. Por otra parte, el camino que supone el cierre conrotatorio favorece la formación de los productos *cis*, debido principalmente a la estereoquímica *E* de la imina y a la interacción electrónica existente entre el orbital lleno del sustituyente en posición 3 y el orbital σ*_{3,4}. Estos estados de transición también son muy polares, por lo que al igual que en el caso anterior, la estereoselectividad de la reacción entre la cetena y la imina para dar los productos *cis* se favorece mediante la utilización de disolventes polares.

Xu y col. han propuesto un modelo para explicar la estereoselectividad relativa en la reacción de Staudinger basado en el estudio de la cinética de la reacción y la correlación de la relación *cis/trans* obtenida con las constantes de Hammett.¹⁵⁸ Los autores describen que la estereoselectividad observada es consecuencia de la competencia entre dos procesos, el cierre de anillo del ión dipolar intermedio y el proceso de isomerización previa en el resto imínico del ión

¹⁵⁷ Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5869.

¹⁵⁸ (a) Yang, Z.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 786. (b) Liang, Y.; Jiao, L.; Zhang, S.; Yu, Z.-X.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1542. (c) Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6060. (d) Wang, Y.; Liang, Y.; Jiao, L.; Du, D.-M.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6983.

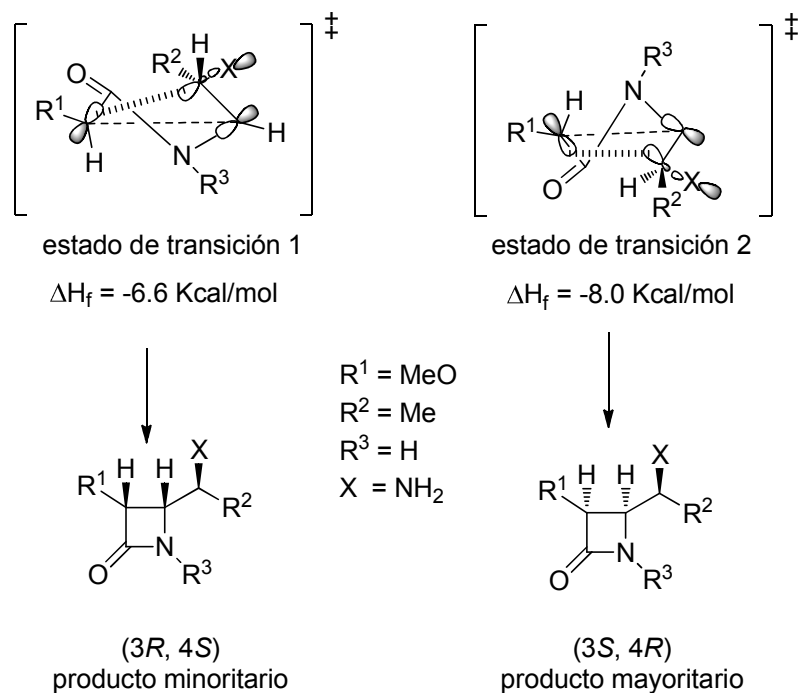
dipolar. Los resultados obtenidos indican que el efecto electrónico de los sustituyentes juega un papel clave en la estereoselectividad de la reacción, de modo que, de forma general, el empleo de cetenas con sustituyentes electrodonadores y de iminas con sustituyentes electroattractores acelera el proceso de cierre de anillo, dando lugar a β -lactamas *cis* de forma preferente. Por el contrario, la presencia de restos electroattractores en las cetenas y de restos electrodonadores en las iminas favorece la obtención de β -lactamas *trans*, al disminuir la velocidad del proceso de cierre de anillo. También han analizado la influencia de las condiciones de reacción sobre la estereoquímica.^{158d} Además del ya descrito efecto del orden de adición de los reactivos sobre el curso estereoquímico de la reacción, los resultados indican que los disolventes no polares favorecen la formación de β -lactamas *cis* mientras que los disolventes más polares incrementan la proporción de β -lactamas *trans*. Por otra parte, el modo de generación de las cetenas y la presencia de aditivos en el medio de reacción parecen no influir en la estereoselectividad del proceso.

Muy recientemente, el mismo grupo ha descrito que la irradiación con luz ultravioleta, con independencia de que la cetena haya sido generada a partir de un diazocompuesto o un cloruro de ácido, favorece la formación de *trans*- β -lactamas en la mayor parte de los casos.^{158a} Por el contrario, el isómero *cis* está más favorecido en condiciones térmicas. Obviamente, la diastereoselectividad de la reacción es también fuertemente dependiente del sustituyente ceténico.

En el proceso de cicloadición cetena-imina se generan dos centros quirales en las posiciones 3 y 4 del anillo de β -lactama. La configuración absoluta y relativa de estos centros está directamente relacionada con la actividad biológica de los compuestos finales. Cuando se utiliza como componente quiral la imina, se ha observado una elevada inducción asimétrica debido a los efectos estereoelectrónicos que origina el orbital σ^* del enlace (C–X) (siendo X un átomo electronegativo y C un carbono estereogénico) sobre el orbital HOMO, tal y como se puede observar en los estados de transición que dan lugar a la formación de ambos diastereoisómeros (Esquema I.23).¹⁵⁹

¹⁵⁹ Palomo, C.; Cossío, F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Roman, P.; Luque, A.; Martínez-Ripoll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360.

Los estados de transición representados en el Esquema I.23 corresponden a la formación de la *cis*-(3*R*, 4*S*)- y *cis*-(3*S*, 4*R*)-4-[(*S*)-1-aminoetil]-3-metoxiazetidin-2-ona ($X = \text{NH}_2$). El estado de transición 1 muestra una disposición angular entre el carbono C3 y el enlace exocíclico C–X, mientras que el estado de transición 2 corresponde al producto mayoritario donde la disposición de los mismos átomos es lineal. La razón por la que la aproximación en el estado de transición 1 es angular se debe a interacciones estéricas entre el grupo metilo (R^2) y el anillo de β -lactama incipiente. En cambio, en el estado de transición 2 no existen dichas interacciones.



Esquema I.23

I.3. EL NÚCLEO β -LACTÁMICO COMO SINTÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA: RUPTURA SELECTIVA DEL ENLACE N1-C2 EN EL ANILLO DE 2-AZETIDINONA

La importancia del núcleo de 2-azetidinona no se limita únicamente a su actividad farmacológica. Su utilidad como intermedio sintético también le confiere un gran valor en el campo de la Síntesis Orgánica. La elevada tensión anular del anillo de cuatro miembros facilita que la ruptura por cualquiera de los enlaces sencillos que lo conforman resulte fácilmente inducible, haciendo del anillo de 2-azetidinona un intermedio sintético muy versátil y de gran aplicabilidad.⁴ Tal es así, que se ha denominado como “método del sintón β -lactámico” al desarrollo de la metodología sintética basada en el núcleo β -lactámico¹⁶⁰ orientada a la preparación estereocontrolada de productos nitrogenados de interés biológico.¹⁶¹

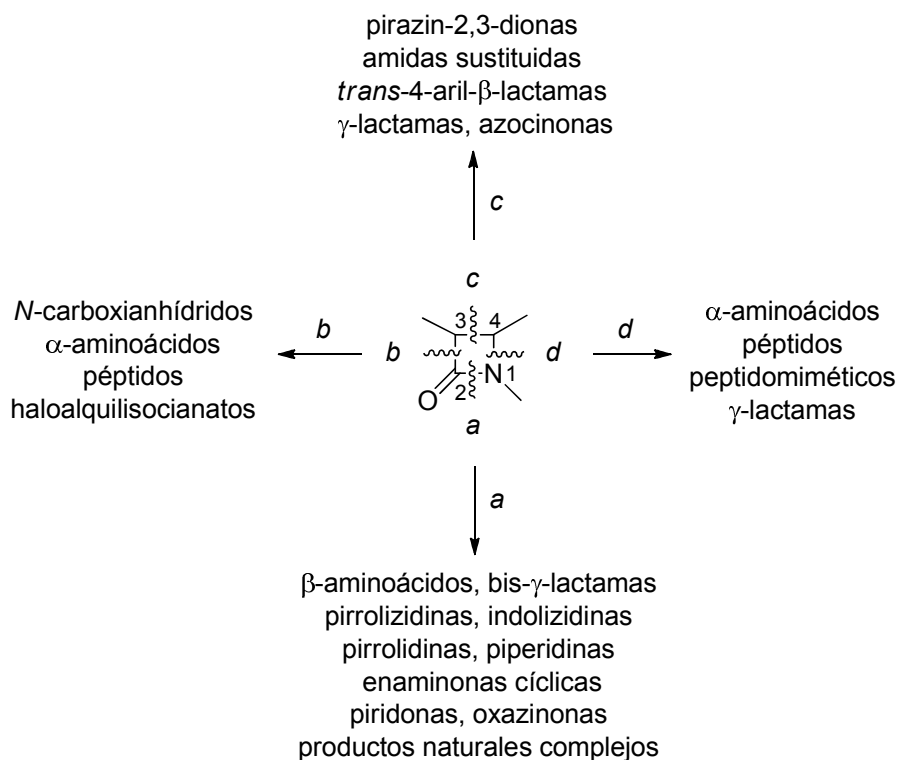
Si bien la ruptura del enlace N1-C2 es la más frecuente e importante desde el punto de vista biológico, al estar implicada en la actividad antibacteriana de estas moléculas, tal y como se recoge en un estudio espectroscópico,¹⁶² se conocen ejemplos de ruptura selectiva de los restantes enlaces del anillo β -lactámico.¹⁶³ Las distintas posibilidades del núcleo de β -lactama para abrirse o fragmentarse, junto con algunos de los diferentes tipos de productos originados, se recogen en el Esquema I.24.

¹⁶⁰ (a) Véase referencia 4g. (b) Ojima, I. *Adv. Asym. Synth.* **1995**, 1, 95.

¹⁶¹ (a) Véanse referencias 4 y 9. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Synlett* **2001**, 1813. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Amino-acids*, **1999**, 16, 321. (d) Manhas, M. S.; Wagle, D. R.; Chiang, J.; Bose, A. K. *Heterocycles* **1988**, 27, 1755.

¹⁶² Beardsell, M.; Hinchliffe, P. S.; Wood, J. M.; Wilmouth, R. C.; Schofield, C. J.; Page, M. I. *P. Chem. Commun.* **2001**, 497.

¹⁶³ Para referencias seleccionadas sobre la ruptura del enlace C2-C3, véanse: (a) Grainger, R. S.; Betou, M.; Male, L.; Pitak, M. B.; Coles, S. J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2234. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 621. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3646. (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Esnal, A.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4180. Para referencias seleccionadas sobre la ruptura del enlace C3-C4, véanse: (e) Wang, X.-R.; Xing, J.; Yan, C.-X.; Cheng, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 970. (f) Brabandt, W. V.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8717. (g) Macías, A.; Alonso, E.; del Pozo, C.; González, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4657. (h) Alcaide, B.; Almendros, P.; Salgado, N. R.; Rodríguez-Vicente, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4453. Para referencias seleccionadas sobre la ruptura del enlace N1-C4, véanse: (i) King, F. D.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3244. (j) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4788. (k) Park, J.-H.; Ha, J.-R.; Oh, S.-J.; Kim, J.-A.; Shin, D.-S.; Won, T.-J.; Lam, Y.-F.; Ahn, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1755. (l) Alcaide, B.; Almendros, P.; Pardo, C.; Rodríguez-Ranera, C.; Rodríguez-Vicente, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3106.



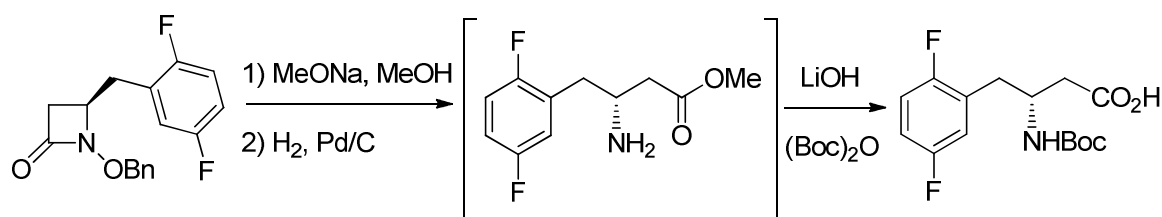
Esquema I.24

Desde el primer ejemplo descrito por Bose,¹⁶⁴ la ruptura del enlace amídico ha sido objeto de numerosas investigaciones. Se sabe que este proceso ocurre fundamentalmente por el ataque de un agente nucleófilo al carbono carbonílico, que puede tratarse, incluso, de una molécula de agua. Por ello, las β -lactamas pueden ser consideradas como formas cíclicas de β -aminoácidos, donde el grupo ácido y amino se encuentran protegidos simultáneamente. Por lo tanto, la aplicación más directa de este tipo de apertura del anillo de 2-azetidinona es la síntesis de β -aminoácidos y derivados.¹⁶⁵ Asimismo, la rigidez inherente al núcleo β -lactámico hace que esta metodología sea con frecuencia altamente quimioselectiva.

¹⁶⁴ Manhas, M. S.; Amin, S. G.; Bose, A. K. *Heterocycles* **1976**, 5, 669.

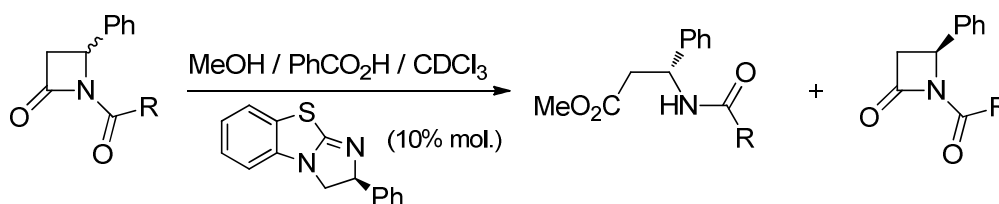
¹⁶⁵ Para trabajos recientes, véase: (a) Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4438 y referencias allí citadas. (b) Kiss, L.; Forró, E.; Fuster, S.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6528. Véanse también: (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. En *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Second Edition; Juaristi, E.; Soloshonok, V., Eds.; Wiley-Interscience: New Jersey, 2005; Vol. 20, pp. 477-495. (d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1837. (e) Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M.; Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Shinkre, B. A.; Jayanthi, A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1889.

Un ejemplo interesante es la preparación de β -aminoácidos descrita por Angelaud y col., como parte de su investigación orientada al descubrimiento de nuevos productos de interés farmacológico. Estos autores han llevado a cabo la síntesis estereoselectiva, a escala de kilogramo, de un (*R*)-difluoroaril- β -aminoácido por ruptura del enlace N1–C2 del anillo de una *N*-benciloxi-2-azetidinona en un proceso promovido por base, seguido de hidrogenación catalítica e hidrólisis del grupo éster generado (Esquema I.25).¹⁶⁶



Esquema I.25

Recientemente, se ha descrito la primera resolución cinética no enzimática de β -lactamas racémicas, por metanolisis del enlace N1–C2 catalizada por benzotetramisol, obteniéndose los correspondientes (*R*)- β -aminoésteres con excelente enantioselectividad, recuperándose inalteradas las β -lactamas de configuración *S* de partida (Esquema I.26).¹⁶⁷



Esquema I.26

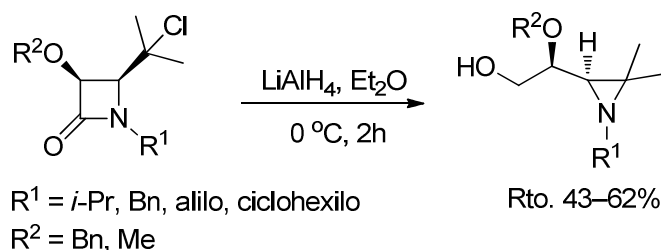
Además de la obtención de compuestos de cadena abierta, la ruptura del enlace amídico de β -lactamas se ha utilizado en la preparación de heterociclos saturados de diferente tipo y tamaño. Por ejemplo, De Kimpe y col. han desarrollado un método de obtención de 2-(1-alcoxi-2-hidroxietil)aziridinas enantiopuras partiendo de 4-(1-cloroalquil)-2-azetidinonas.¹⁶⁸ La formación de

¹⁶⁶ Angelaud, R.; Zhong, Y.-L.; Maligres, P.; Lee, J.; Askin, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1949.

¹⁶⁷ Bumbu, V. D.; Birman, V. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13902.

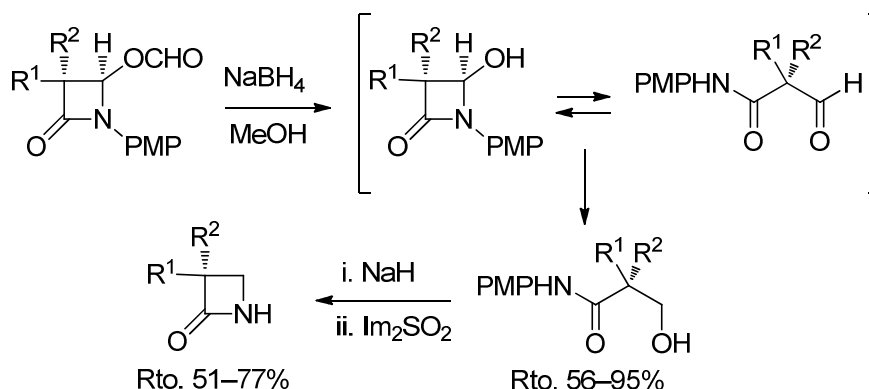
¹⁶⁸ Van Brabandt, W.; Dejaegher, Y.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1101.

estos productos tiene lugar por apertura reductora de la β -lactama con LiAlH_4 y posterior sustitución nucleófila intramolecular del halógeno (Esquema I.27).



Esquema I.27

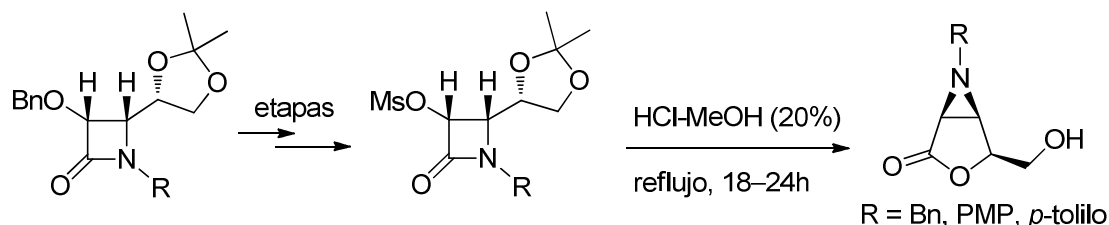
Una aplicación diferente ha sido la síntesis de β -lactamas no sustituidas en la posición C4 a partir de 4-(formiloxi)- β -lactamas, desarrollada por nuestro grupo de investigación.¹⁶⁹ El proceso global incluye los tratamientos secuenciales con NaBH_4 y base. La reducción del grupo formiloxi para dar las β -hidroxiamidas debe implicar la formación previa de las correspondientes α -formilamidas (tautómeros de cadena abierta de las 4-hidroxi- β -lactamas). La posterior activación del grupo hidroxilo resultante facilita su sustitución intramolecular por parte del nitrógeno amídico en condiciones básicas, generando así los compuestos finales (Esquema I.28).



Esquema I.28

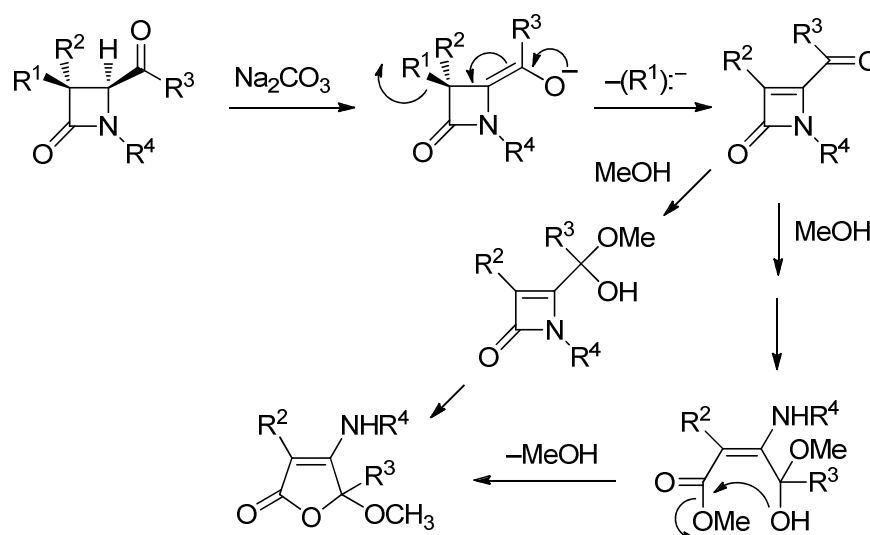
¹⁶⁹ Alcaide, B.; Aly, M. F.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8819.

Con respecto a la formación de heterociclos de cinco miembros, un ejemplo a destacar es el descrito por Deshmukh y col. para la síntesis de 2,3-aziridino- γ -lactonas a partir de 3-benciloxi- β -lactamas.¹⁷⁰ La etapa clave en este proceso es la apertura del núcleo β -lactámico, con formación simultánea de la γ -lactona, seguido de la formación del anillo de aziridina (Esquema I.29).



Esquema I.29

Dentro de la investigación llevada a cabo por nuestro grupo, se ha encontrado que el tratamiento de 4-acil-2-azetidinonas con Na_2CO_3 en metanol proporciona directamente enaminoxonas cíclicas con excelentes rendimientos (Esquema I.30).¹⁷¹ La reacción se ha ensayado en gran variedad de β -lactamas diferentemente sustituidas, manteniendo como único requisito estructural la presencia de, al menos, un buen grupo saliente en la posición C3 del anillo β -lactámico y un grupo acilo en posición C4, necesarios para la estabilización de la carga negativa generada durante el proceso. El mecanismo propuesto se muestra a continuación.

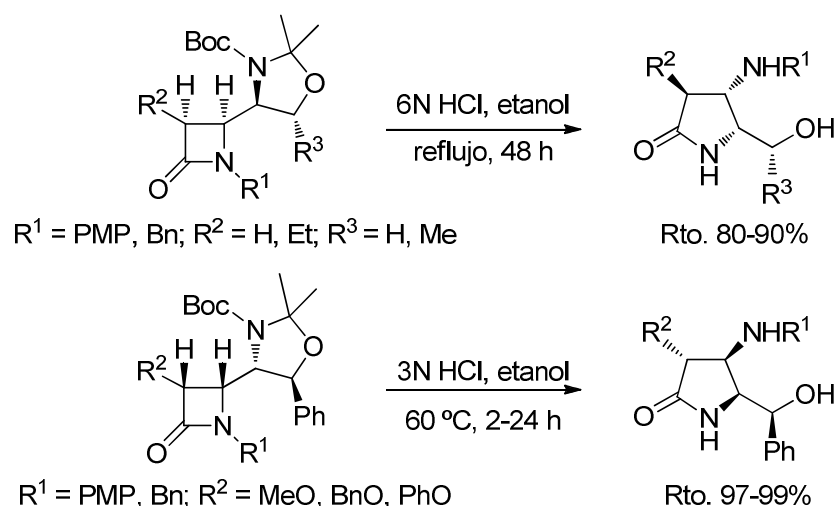


Esquema I.30

¹⁷⁰ Deshmukh, A.; Rakeeb, A.; Kale, A. S. *Synlett* **2005**, 2370.

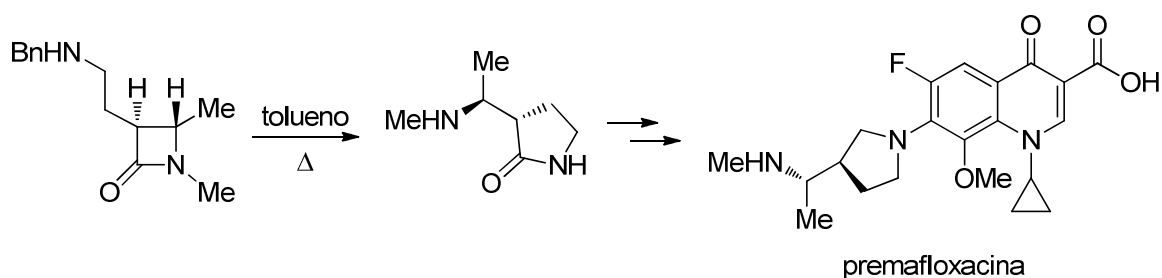
¹⁷¹ Alcaide, B.; Aly, M. F.; Rodríguez-Ranera, C.; Rodríguez-Vicente, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3453.

El núcleo de β -lactama resulta un precursor adecuado para la obtención estereocontrolada de 2-pirrolidinonas altamente funcionalizadas. Un ejemplo lo constituye la transformación de 4-(α -aminoalquil)- β -lactamas derivadas del aldehído de Garner en 3,5-dialquil-4-aminopirrolidinonas por liberación del grupo amino en medio ácido y posterior reagrupamiento al anillo de cinco miembros (Esquema I.31).¹⁷²



Esquema I.31

Otro ejemplo de síntesis de γ -lactamas utiliza como material de partida una 3-alil-2-azetidinona. Tras varias etapas sintéticas, se obtiene una 3-aminoetil- β -lactama que, por transamidación en condiciones térmicas, origina la 2-pirrolidinona 3-sustituida clave para la preparación del antibiótico premafloxacina (Esquema I.32).¹⁷³

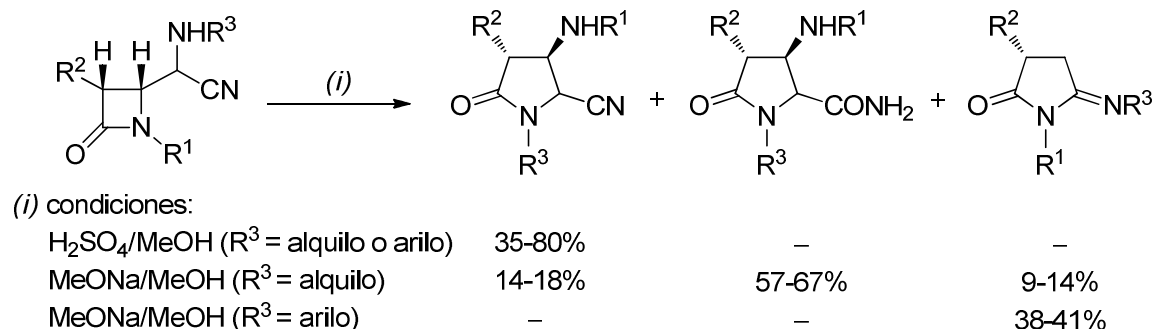


Esquema I.32

¹⁷² (a) Shindo, M.; Ohtsuki, K.; Shishido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2821. (b) Jayaraman, M.; Puranik, V. G.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9005. (c) Palomo, C.; Cossío, F. P.; Cuevas, C.; Odriozola, J. M.; Notoria, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4827.

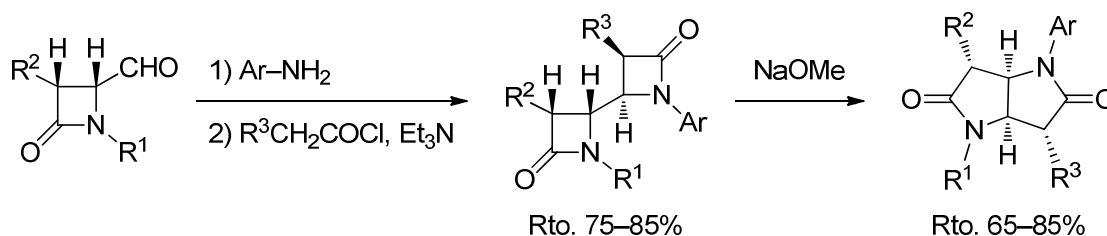
¹⁷³ Fleck, T. J.; McWhorter, W. W. Jr.; DeKam, R. N.; Pearlman, B. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9612.

Muy recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la expansión selectiva de α -aminonitrilos β -lactámicos a 5-ciano-2-pirrolidinonas en medio ácido.¹⁷⁴ Sin embargo, cuando se lleva a cabo la reacción a partir de α -aminonitrilos alifáticos con metóxido sódico, se produce la formación de 5-carbamoil-2-pirrolidinonas como producto mayoritario. Por el contrario, la expansión de *N*-(*p*-metoxifenil)aminonitrilos en medio básico conduce a las 5-imino-2-pirrolidinonas de manera exclusiva (Esquema I.33).



Esquema I.33

Por otra parte, se ha descrito la síntesis de diversos sistemas heterocíclicos nitrogenados bi- y policíclicos. Un ejemplo lo constituyen las bis- γ -lactamas, que presentan un elevado interés biológico por ser considerados análogos de aminoazúcares.¹⁷⁵ La preparación de estos compuestos se ha llevado a cabo a partir de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos enantiopuros. Las iminas derivadas de estos aldehídos β -lactámicos reaccionan, con total diastereoselectividad, con cetenas para dar las correspondientes *cis,cis*-C4,C4'-bis- β -lactamas. Estas bis-2-azetidinonas experimentan en medio básico una apertura de anillo seguida de reagrupamiento, generando de manera totalmente estereoselectiva las *trans,trans*-bis- γ -lactamas fusionadas (Esquema I.34).

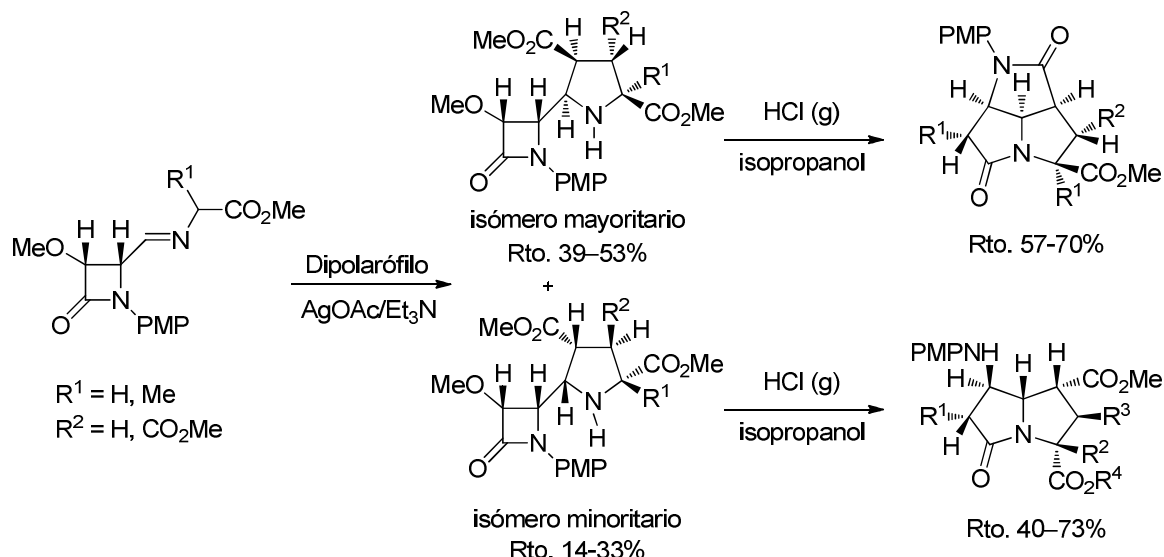


Esquema I.34

¹⁷⁴ Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10761.

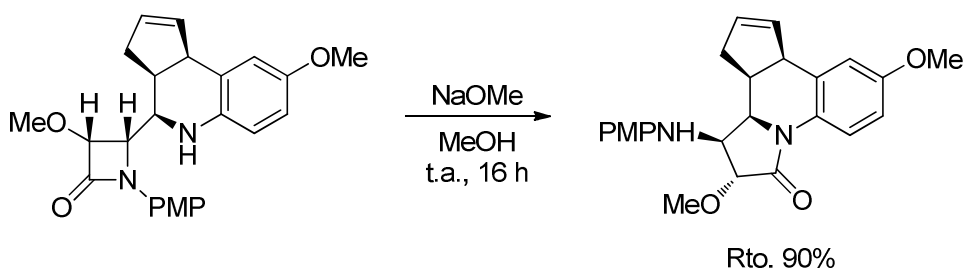
¹⁷⁵ Alcaide, B.; Martín-Cantalejo, Y.; Pérez-Castells, J.; Sierra, M. A.; Monge, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9156.

Otro ejemplo interesante es la síntesis estereocontrolada de pirrolizidinas bi- y tricíclicas polifuncionalizadas mediante un proceso secuencial de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por AgNO_3 de imino- β -lactamas, derivadas de 4-formil- β -lactamas y α -aminoésteres, seguido de transposición en condiciones ácidas de los cicloaductos resultantes (Esquema I.35).¹⁷⁶



Esquema I.35

Asimismo, se ha llevado a cabo la transformación directa de β -lactamas, con restos hidropiridínicos en posición 4 del anillo, en sistemas de indolizidina por tratamiento con metóxido sódico (Esquema I.36).¹⁷⁷ Por aplicación de esta metodología a las iminas derivadas de 4-(1-alcoxi-2-formil)- β -lactamas, se ha logrado la síntesis estereocontrolada de indolizidinonas más polifuncionalizadas.

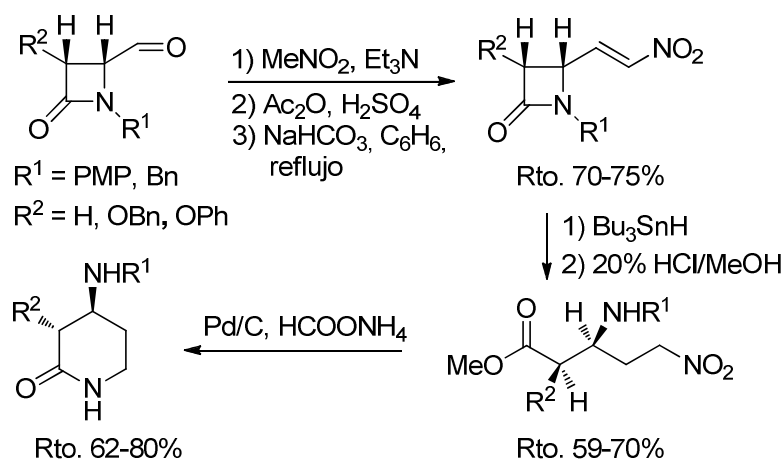


Esquema I.36

¹⁷⁶ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1351. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F. *Chem. Commun.* **2000**, 485.

¹⁷⁷ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Redondo, M. C.; Ruiz, M. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8890. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3415. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F.; Torres, M. R. *Synlett* **2001**, 1531.

La síntesis de anillos nitrogenados de seis eslabones también se ha abordado mediante estrategias que implican una ruptura N1–C2, como por ejemplo la preparación de 4-aminopiperidin-2-onas a partir de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos (Esquema I.37).¹⁷⁸ El sustrato se transforma en el correspondiente nitroalqueno que, por reducción con hidruro de tributilestaño, apertura del anillo en medio ácido y ciclación reductora, conduce a la 2-piperidona enantiopura.

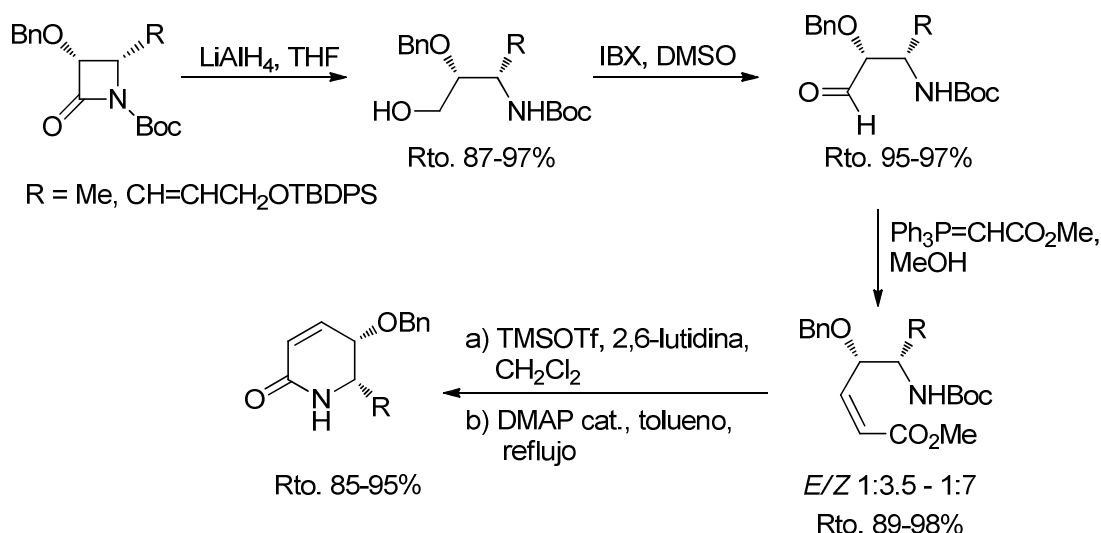


Esquema I.37

Lee y col. han descrito la síntesis de 5,6-dihidro-2-(1*H*)-piridonas 5,6-*cis*-sustituidas a partir de β-lactamas 3,4-*cis*-disustituidas.¹⁷⁹ El procedimiento implica la apertura reductora del enlace lactámico, seguido de la oxidación del aminoalcohol resultante y posterior reacción de Wittig. La desprotección del grupo amino da paso a la ciclación final catalizada por dimetilaminopiridina (Esquema I.38).

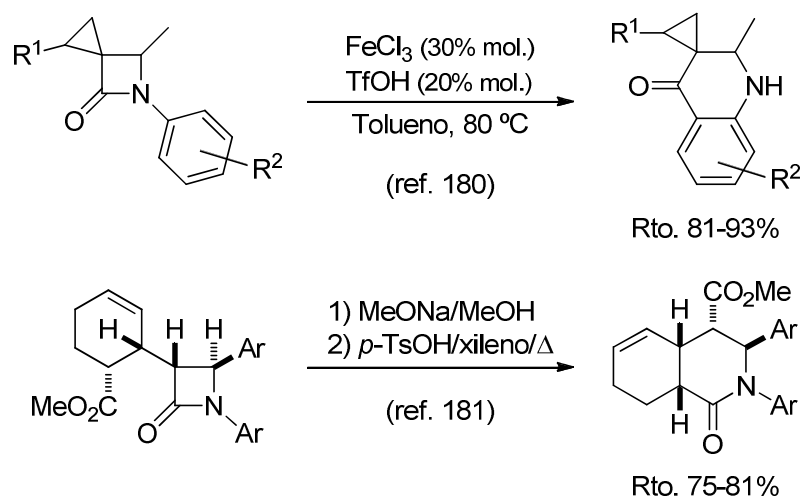
¹⁷⁸ Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Deshmukh, A. R. A. S. *Synthesis* **2003**, 1903.

¹⁷⁹ (a) Lee, H. K.; Chun, J. S.; Pak, C. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6445. (b) Lee, H. K.; Chun, J. S.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3483.



Esquema I.38

Muy recientemente, se ha descrito la utilidad de la combinación de un ácido de Lewis con un ácido de Brönsted (FeCl₃/TfOH) como sistema catalítico eficiente para promover el proceso de expansión directa de *N*-aril-β-lactamas a 4-(1*H*)-quinolonas, mediante la ruptura del enlace amídico y posterior acilación de tipo Friedel-Crafts (Esquema I.39).¹⁸⁰ Previamente, el grupo de Mahajan llevó a cabo una síntesis de octahidro-(8*H*)-quinolonas en dos pasos, por apertura del anillo de 2-azetidinona en medio básico y ciclación posterior del grupo amino con un grupo éster estratégicamente colocado en la posición C3, utilizando cantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfónico (Esquema I.39).¹⁸¹

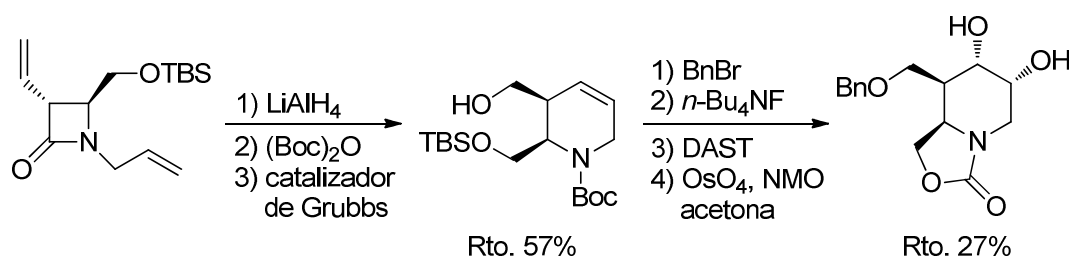


Esquema I.39

¹⁸⁰ Hu, Y.; Fu, X.; Barry, B.-D.; Bi, X.; Dong, D. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 690.

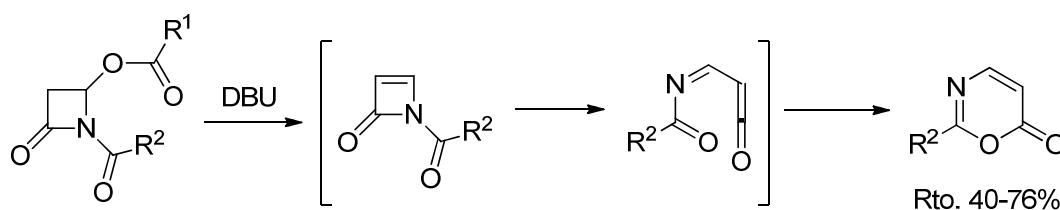
¹⁸¹ Raj, R.; Mehra, V.; Singh, P.; Kumar, V.; Bhargava, G.; Mahajan, M. P.; Handa, S.; Slaughter, L. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2697.

Birch y col. han desarrollado una metodología para acceder de forma estereocontrolada a iminoazúcares y análogos de siastatina B.¹⁸² Las etapas claves del proceso son la apertura reductora del anillo de 2-azetidinona, la metátesis con cierre de anillo utilizando el catalizador de Grubbs de primera generación y, finalmente, la formación del anillo fusionado de oxazolidinona (Esquema I.40).



Esquema I.40

Alajarín y col. han descrito una interesante ruta sintética para la preparación de 1,3-oxazin-6-onas, que implica una fragmentación del enlace N1-C2 en el núcleo de 2-azetidinona por tratamiento básico (DBU) de *N*-acil-4-aciloxi- β -lactamas (Esquema I.41).¹⁸³



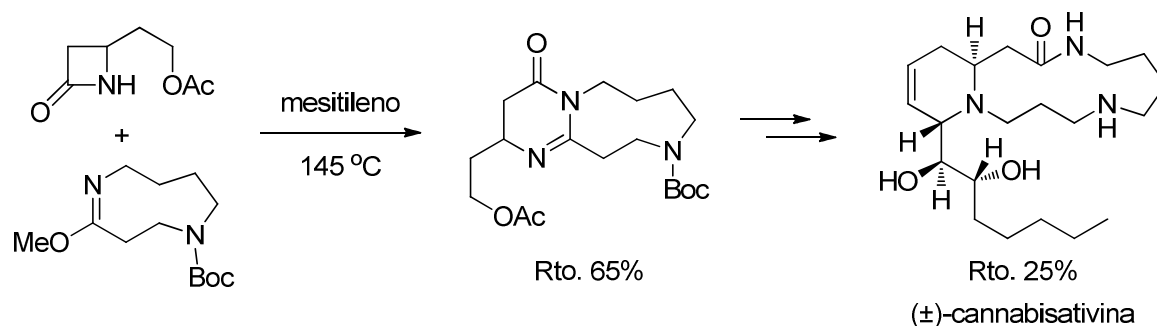
Esquema I.41

Otro ejemplo de la versatilidad de la ruptura del enlace N1-C2 a la hora de acceder a compuestos con anillos nitrogenados de seis miembros de elevado interés biológico es la síntesis de (\pm)-cannabisativina descrita por Wasserman (Esquema I.42).¹⁸⁴

¹⁸² Birch, N. J.; Parsons, P. J.; Scopes, D. I. *Synlett* **2004**, 2776.

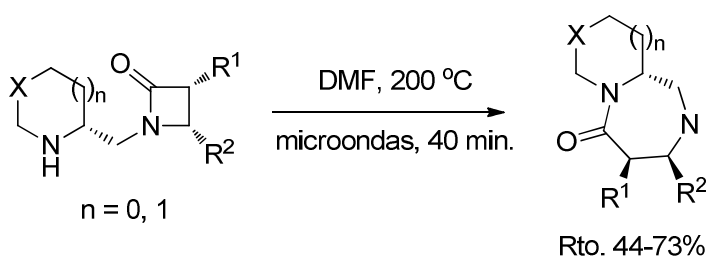
¹⁸³ (a) Alajarín, M.; Sánchez-Andrada, P.; Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Lecea, B. *J. Org. Chem.* **2001**, 68, 8470. (b) Alajarín, M.; Vidal, A.; Sánchez-Andrada, P.; Tovar, F.; Ochoa, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 965.

¹⁸⁴ (a) Wasserman, H. H.; Laedbetter, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2241. (b) Wasserman, H. H.; Matsuyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 461.



Esquema I.42

Un ejemplo novedoso, orientado a la preparación de heterociclos de tamaño medio, es el realizado por Vasudenvan y col., en el que la ruptura del enlace N1–C2 del anillo de 2-azetidiona convenientemente sustituido da lugar a una gran variedad de azepinonas bicíclicas fusionadas (Esquema I.43).¹⁸⁵ La reacción precisa de altas temperaturas e irradiación con microondas.

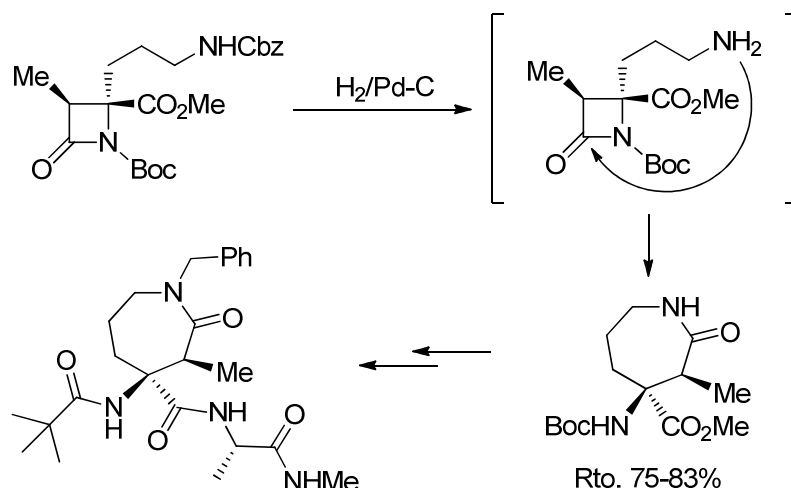


Esquema I.43

Por su parte, el grupo de González-Muñiz ha descrito recientemente la síntesis de nuevos α -aminoácidos cuaternarios enantioméricamente puros derivados de 2-oxoazepano.¹⁸⁶ Los precursores, varias β -lactamas derivadas de ornitina, experimentan, por hidrogenación catalítica, la expansión intramolecular al anillo de siete miembros (Esquema I.44).

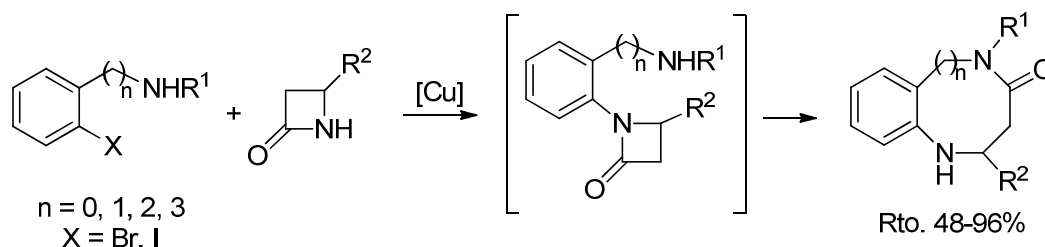
¹⁸⁵ Vasudenvan, A.; Villamil, C. I.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3361.

¹⁸⁶ Núñez-Villanueva, D.; Bonache, M. A.; Infantes, L.; García-López, M. T.; Martín-Martínez, M.; González-Muñiz, R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6592.



Esquema I.44

El método descrito por Buchwald y col. permite la preparación de anillos nitrogenados de siete a diez eslabones.¹⁸⁷ Se trata de un proceso tándem en el que, tras el acoplamiento de una β -lactama y un bromuro o yoduro de arilo catalizado por cobre, se produce una transamidación intramolecular por ruptura del enlace N1–C2 del anillo β -lactámico y la consiguiente expansión de anillo (Esquema I.45).

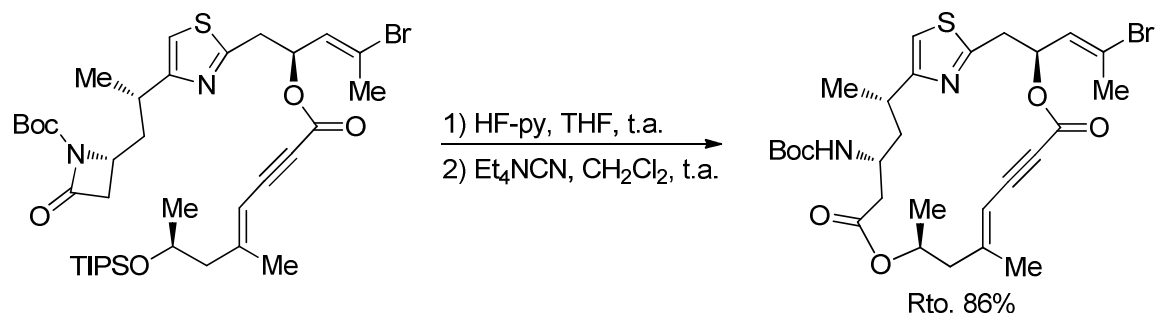


Esquema I.45

Finalmente, la fragmentación del enlace amídico en β -lactamas posibilita también la preparación de diversos macrociclos. Por ejemplo, Romo y col. han desarrollado una ruta sintética para la obtención de derivados de Pateamina A, producto natural que juega un papel importante como inmunodepresor.¹⁸⁸ Una de las etapas clave en la preparación de estos compuestos implica la ruptura del enlace N1–C2 del núcleo β -lactámico presente en el precursor de macrociclación (Esquema I.46).

¹⁸⁷ Buchwald, S. L.; Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3529.

¹⁸⁸ Romo, D.; Choi, N. S.; Li, S.; Buchler, I.; Shi, Z.; Liu, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10582.

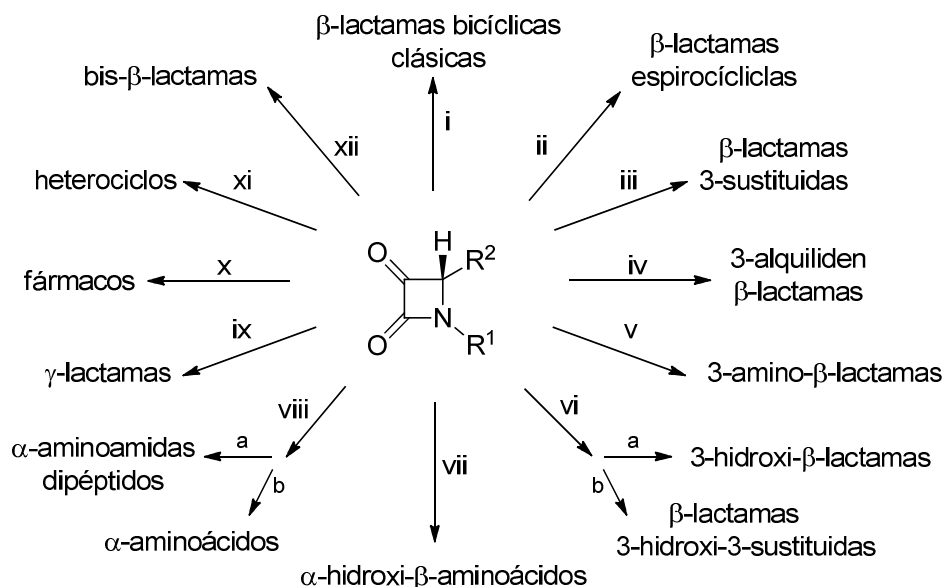


Esquema I.46

I.4. REACCIONES DE ADICIÓN NUCLEÓFILA SOBRE CARBONIL- β -LACTAMAS

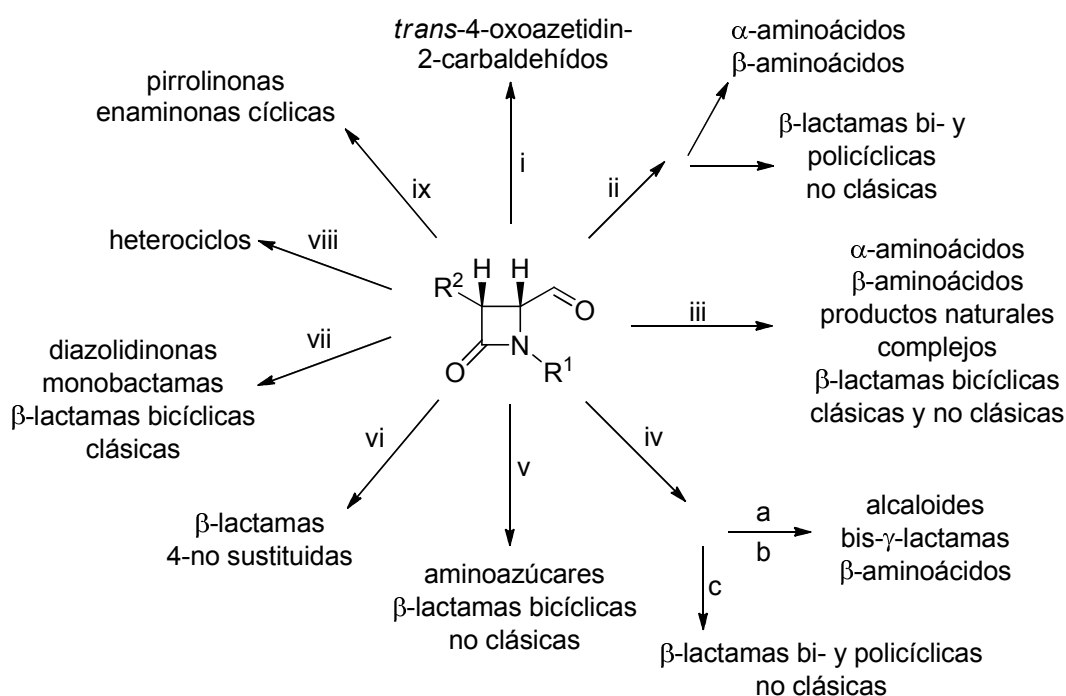
Tanto las azetidín-2,3-dionas (α -oxo- β -lactamas) como los 4-oxoazetidín-2-carbaldehídos (4-formil- β -lactamas) son compuestos bifuncionales que exhiben una valiosa doble reactividad, con numerosas aplicaciones sintéticas. Estructuralmente estos sustratos pueden considerarse como compuestos α -aminocarbonílicos protegidos o como β -aminoácidos enmascarados. Estas carbonil- β -lactamas presentan un potencial interés como intermediarios en la síntesis estereocontrolada de una amplia variedad de compuestos con relevancia biológica, tales como β -lactamas policíclicas (clásicas y no clásicas), diferentes clases de heterociclos, alcaloides, α - y β -aminoácidos no proteinogénicos, aminoazúcares, taxoides, fármacos y productos naturales complejos, entre otros. En los Esquemas I.47 y I.48 se muestra una panorámica general de la reactividad de azetidín-2,3-dionas y 4-oxoazetidín-2-carbaldehídos, que incluye procesos de formación de enlaces C–C y C=C, reacciones de cicloadición, reagrupamientos intramoleculares y reacciones redox, entre otros.⁹

Los procesos de adición nucleófila sobre carbonil- β -lactamas dirigidos a la formación de enlaces C–C son objeto de estudio de nuestro grupo de investigación en los últimos años. Con respecto a los 4-oxoazetidín-2-carbaldehídos, y de forma general, se ha comprobado que estas reacciones transcurren con formación preferente del aducto *sin*, en concordancia con el modelo de Felkin-Ahn (modelo de no quelación). Por su parte, la adición de distintos nucleófilos a las azetidín-2,3-dionas transcurre con formación de aductos con disposición *anti* entre el grupo situado en la posición C4 y el nuevo nucleófilo incorporado.



i. formación C-N; ii. formación C-C, ciclación; iii. formación C=C, eliminación, reacciones redox; iv. formación C=C; v. formación C-C; vi. (a) reducción, (b) formación C-C; vii. reducción, reagrupamiento; viii. (a) reagrupamiento, (b) reacciones redox, reagrupamiento; ix. reagrupamiento; x. reacciones redox, reagrupamiento; xi. reagrupamiento; xii. homo- o heteroacoplamiento

Esquema I.47



i. epimerización quimioselectiva; ii. formación C-C; iii. formación C=C; iv. (a) cicloadición intermolecular, (b) reagrupamiento, (c) cicloadición intramolecular; v. formación C-O; vi. deformilación; vii. reacciones redox; viii. (a) protección, (b) reducción, (c) reagrupamiento; ix. reagrupamiento.

Esquema I.48

A continuación, se recogen diversos ejemplos de este tipo concreto de reacciones de adición sobre 4-formil- β -lactamas y α -oxo- β -lactamas, así como algunas aplicaciones sintéticas de los compuestos obtenidos desarrolladas en nuestro grupo de investigación.

Se ha llevado a cabo un estudio detallado de las reacciones de alilación,¹⁸⁹ bromoalilación,¹⁹⁰ butadienilación,¹⁹¹ etinilación,¹⁹² alquinilación¹⁹³ y propargilación/alenilación¹⁹⁴ tanto de azetidin-2,3-dionas como de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos, con diferentes reactivos organometálicos y condiciones experimentales diversas (Esquemas I.49 y I.50). Se ha comprobado que algunas de estas reacciones pueden transcurrir eficazmente en medio acuoso en condiciones de tipo Barbier, utilizando bromuros de alilo y propargilo diferentemente sustituidos en presencia de diversos promotores metálicos tales como indio, cinc o estaño. En algunos casos, también se requiere la presencia de aditivos ácidos de Lewis con el fin de aumentar la electrofilia del grupo carbonilo. Cuando la adición se lleva a cabo en condiciones de tipo Sakurai o Grignard se necesita, obviamente, un disolvente anhidro como el THF a baja temperatura. En general, se han conseguido excelentes niveles de diastereoselectividad en la mayoría de estos procesos.

Todas estas reacciones de adición de reactivos organometálicos sobre carbonil- β -lactamas proporcionan alcoholes alílicos, homoalílicos, propargílicos, homopropargílicos y α -alénicos, cuya utilidad sintética ha quedado demostrada en la preparación de diferentes productos de interés, tales como β -lactamas bicíclicas (fusionadas y puenteadas), policíclicas y espirocíclicas, bis- β -lactamas, γ -lactamas, pirroles y ácidos tetrámicos, entre otros, mediante la utilización de reacciones de cicloadición por vía térmica, procesos catalizados por metales de transición y reacciones de expansión o reordenamiento (Tabla I.2).

¹⁸⁹ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5208. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1015.

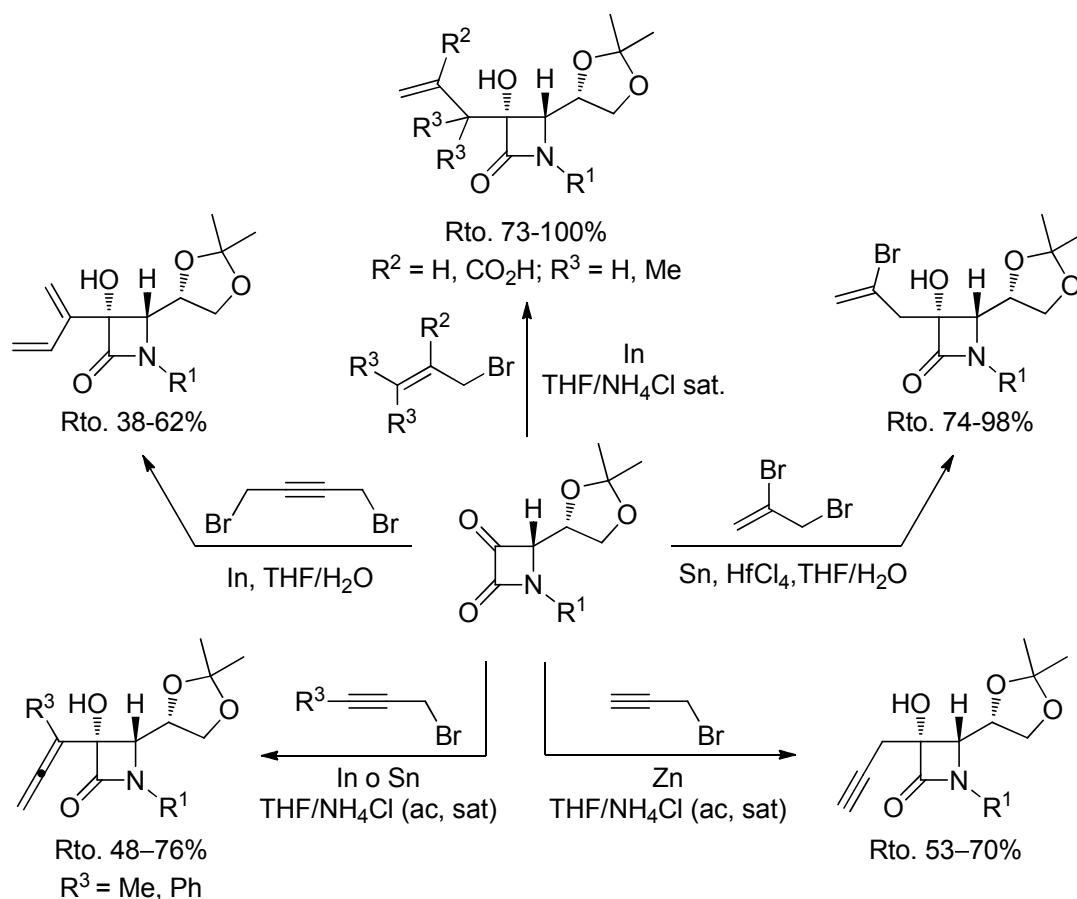
¹⁹⁰ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *Synthesis* **2005**, 2335. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2713. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 826.

¹⁹¹ Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1925.

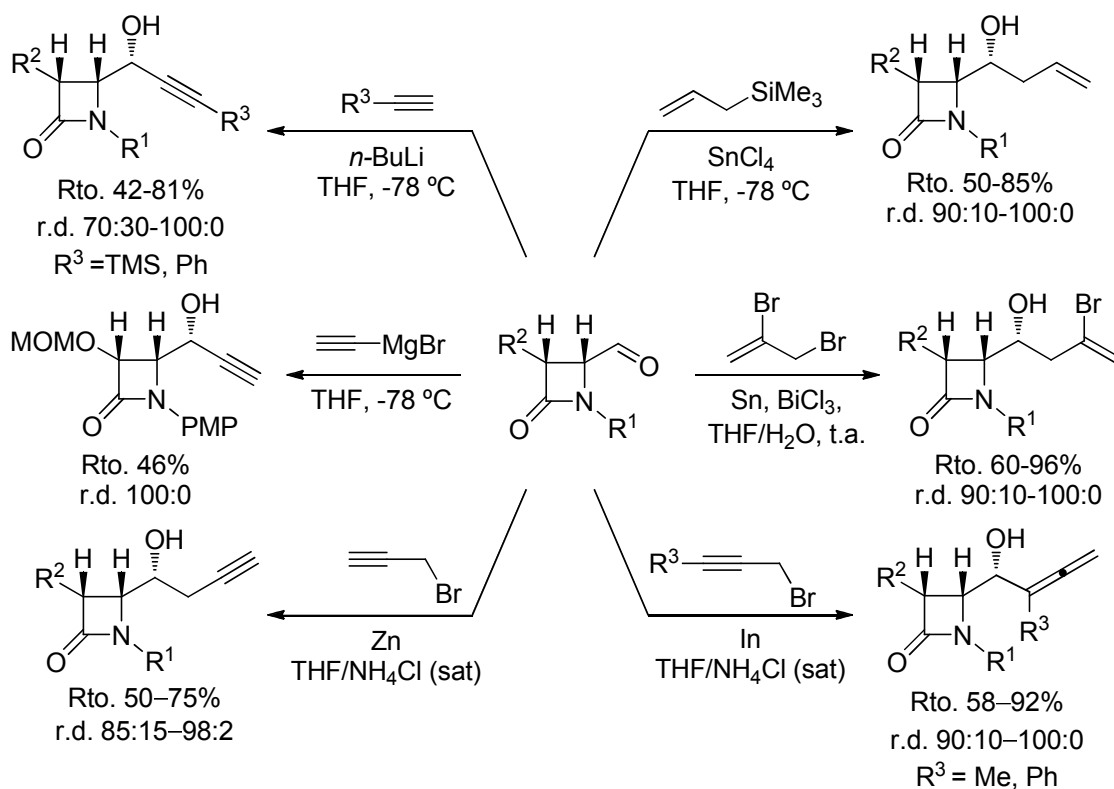
¹⁹² Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Carrascosa, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4912.

¹⁹³ Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 993.

¹⁹⁴ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1719. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1411.

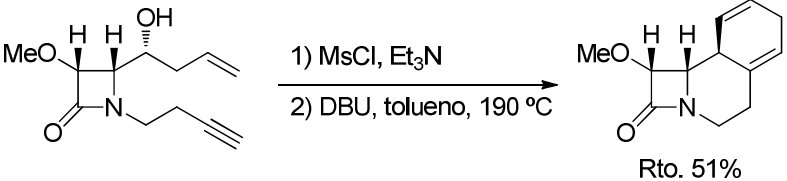
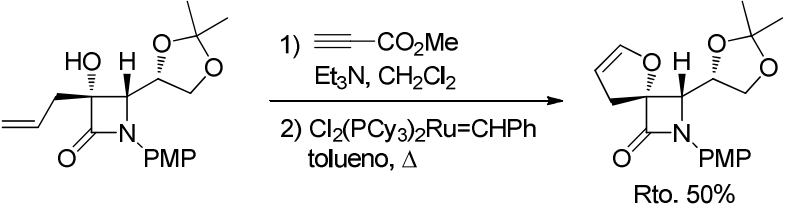
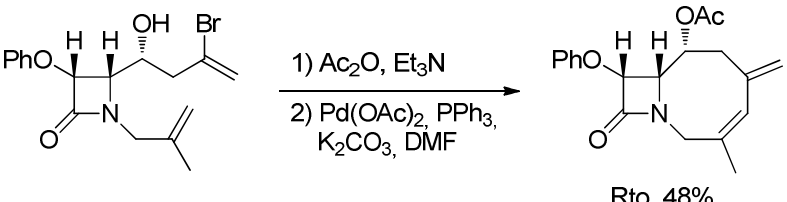
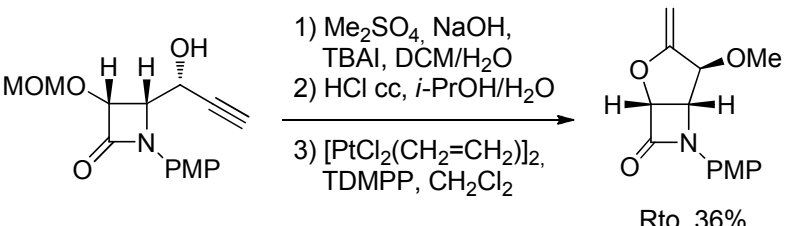
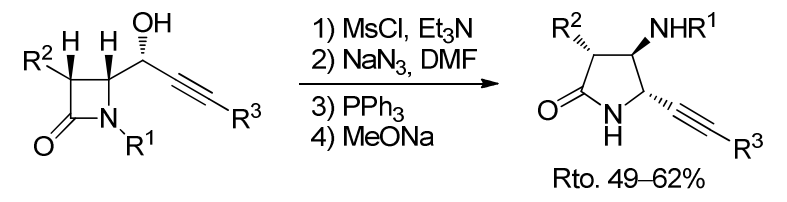
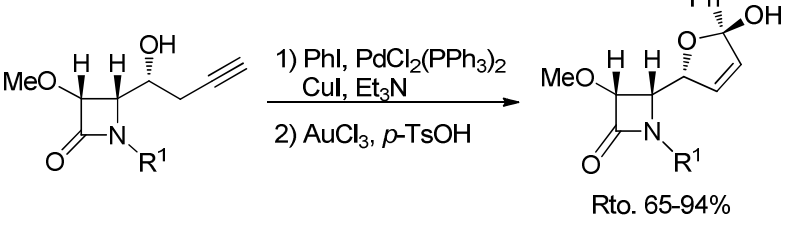


Esquema I.49

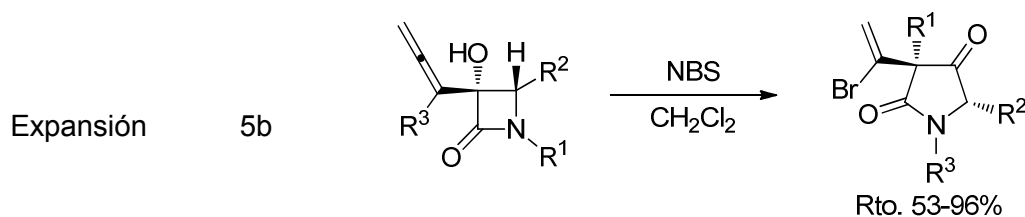
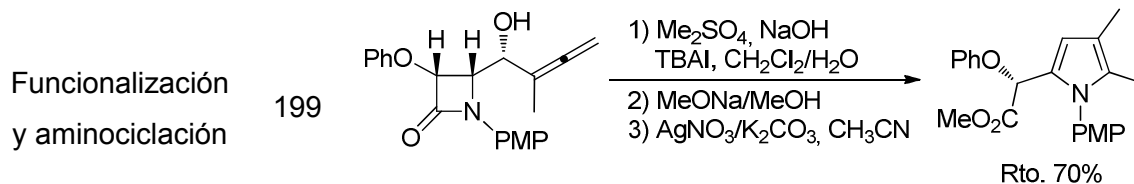
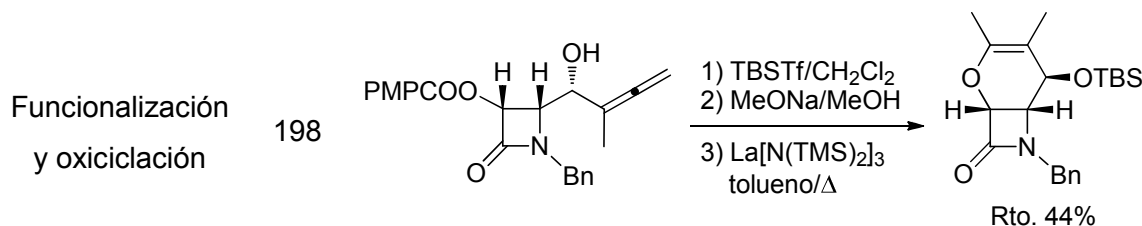
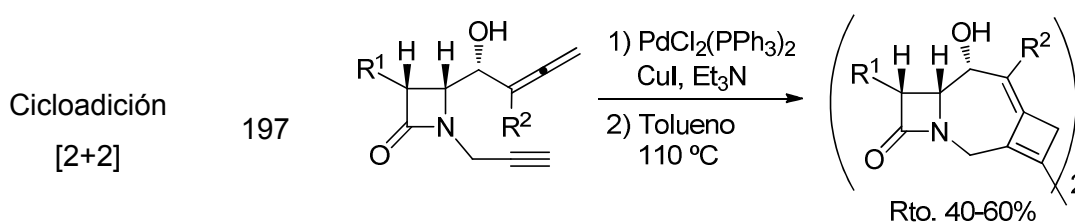
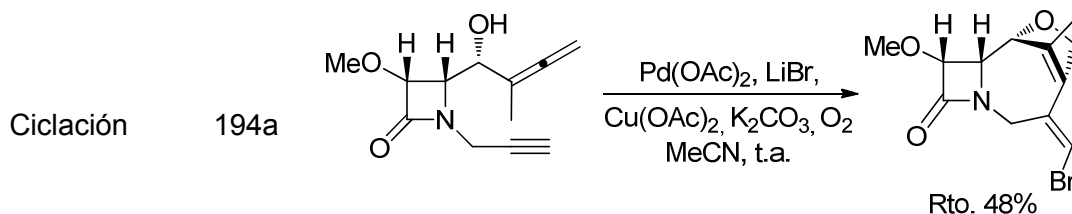
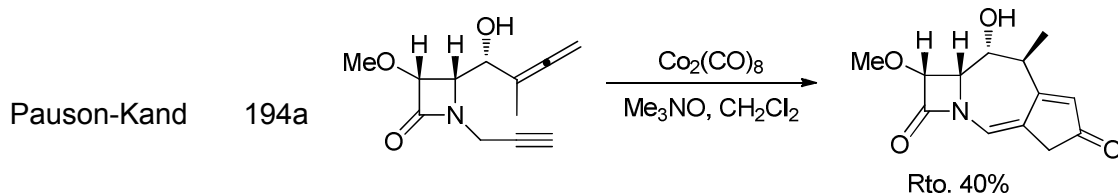


Esquema I.50

Tabla I.2. Aplicaciones sintéticas de alcoholes β -lactámicos funcionalizados

Reacción	Ref.	Ejemplo
Diels-Alder	195	 <p>Rto. 51%</p>
Funcionalización y metátesis de cierre de anillo	196	 <p>Rto. 50%</p>
Heck	190b	 <p>Rto. 48%</p>
Funcionalización y oxidación	192	 <p>Rto. 36%</p>
Funcionalización y expansión	193	 <p>Rto. 49–62%</p>
Oxidación	192	 <p>Rto. 65–94%</p>

195 Alcaide, B.; Almendros, P.; Salgado, N. R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3310.196 Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 749.

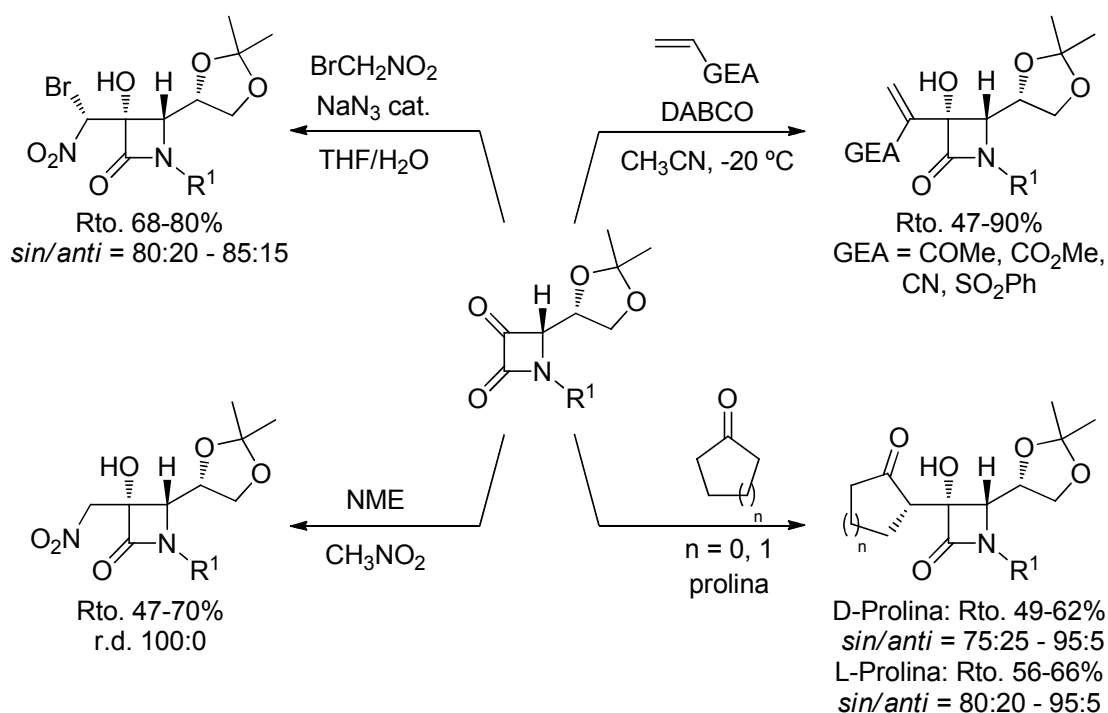


197 (a) Véase referencia 5d. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9987.

198 Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1901.

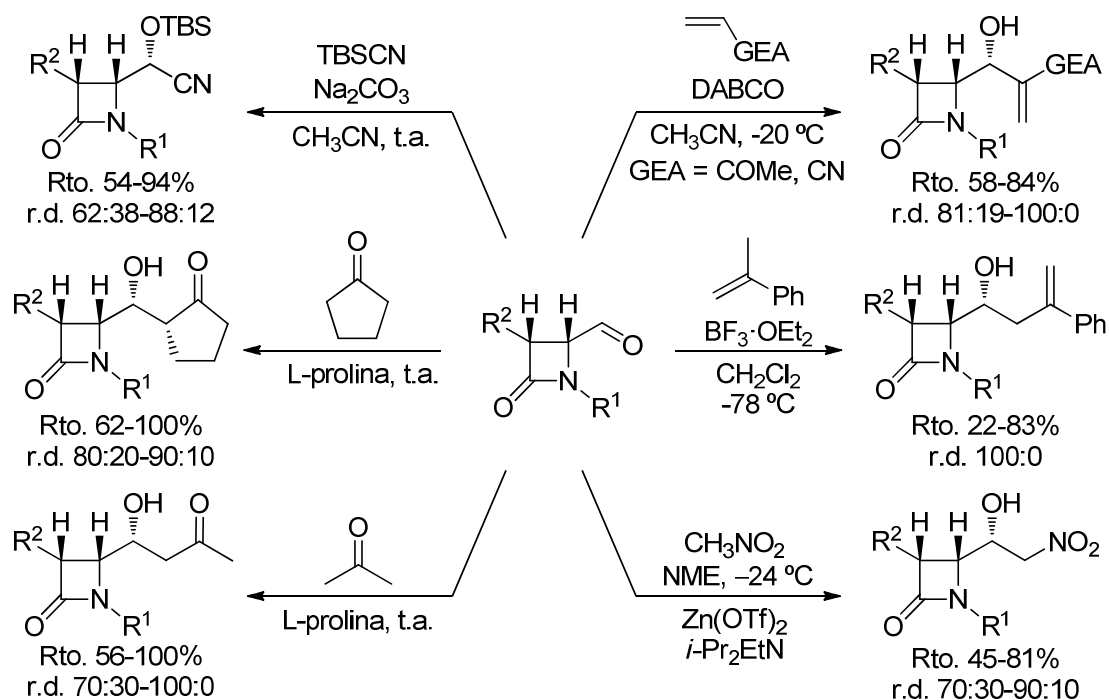
199 Alcaide, B.; Almendros, P.; Redondo, M. C. *Chem. Comun.* **2006**, 2616.

Por otra parte, también se han estudiado otras reacciones clásicas de adición nucleófila sobre carbonil- β -lactamas como, por ejemplo, la obtención de aductos Baylis-Hillman por tratamiento con un aceptor de Michael en presencia de DABCO,²⁰⁰ la adición de alquenos activados mediante reacción oxoénica catalizada por ácidos de Lewis,²⁰¹ reacciones de condensación aldólica cruzada y de Henry organocatalizadas por prolina o *N*-metilefedrina, respectivamente,²⁰² reacción de condensación halonitroaldólica en medio acuoso catalizada por azida sódica,²⁰³ así como la obtención de cianhidrinas mediante la adición de cianuro de *tert*-butildimetilsililo.²⁰⁴ En los Esquemas I.51 y I.52 se recoge una panorámica general de todas estas reacciones para azetidín-2,3-dionas y 4-oxoazetidín-2-carbaldehídos, respectivamente. De nuevo, hay que remarcar el elevado stereocontrol con el que transcurren estos procesos de adición.



Esquema I.51

- ²⁰⁰ (a) Véase referencia 190c. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1612. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Commun.* **1999**, 1913.
- ²⁰¹ Alcaide, B.; Almendros, P.; Pardo, C.; Rodríguez-Ranera, C.; Rodríguez-Vicente, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3106.
- ²⁰² (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 63, 3102. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; de Arriba, M. P.; Torres, M. R. *Arkivoc* **2007**, (iv), 285. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4818.
- ²⁰³ Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1635.
- ²⁰⁴ Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7980.



Esquema I.52

Sobre los correspondientes productos de adición se han llevado a cabo algunas reacciones posteriores tales como la ciclación radicalaria (con participación del disolvente) en aductos Baylis-Hilman para la construcción de anillos de tamaño medio fusionados al núcleo β -lactámico, la síntesis estereoselectiva de carbacefams mediante reacción oxoénica intramolecular, la preparación de un derivado β -lactámico del ácido 4-hidroxipípecólico mediante reacción de aminación reductora diastereoselectiva, la obtención de 3-alkiliden- β -lactamas funcionalizadas a partir de aductos halonitroaldólicos y la síntesis de un inhibidor de sialidasas ortogonalmente protegido, con estructura de piperidina, a partir de una cianhidrina O-sililada, mediante una ruta sintética de seis pasos. Todos estos ejemplos se han recopilado en la Tabla I.3.

Por lo tanto, las azetidín-2,3-dionas y los 4-oxoazetidín-2-carbaldehídos son unos sustratos excelentes para la funcionalización del núcleo de 2-azetidínona mediante reacciones de adición nucleófila al grupo carbonilo muy variadas. A su vez, todos los aductos generados muestran una reactividad camaleónica, puesto que pueden experimentar un gran número de transformaciones sintéticas estereocontroladas, dando lugar a multitud de productos interesantes, tanto β -lactámicos como no β -lactámicos.

Tabla I.3. Aplicaciones sintéticas de productos de adición β -lactámicos

Reacción	Ref.	Ejemplo
Ciclación radicalaria	200b, 200c	<p> $n = 1,2,3$ $P = \text{SnPh}_3, \text{SPh}$ Rto. 20-60% r.d. 100:0 </p>
Ciclación oxoénica	205	<p>Rto. 88%</p>
Aminación reductora	206	<p>Rto. 49%</p>
Eliminación y acoplamiento de Suzuki	203	<p>Rto. 36%</p>
Derivatización	204	<p>Síntesis de un inhibidor de sialidasas</p> <p> Rto. 98% Rto. 56% Rto. 50% </p>

²⁰⁵ (a) Véase referencia 21b. (b) Alcaide, B.; Pardo, C.; Rodríguez-Ranera, C.; Rodríguez-Vicente, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4205.

²⁰⁶ Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Martínez del Campo, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1635.

I.5. REACCIONES MULTICOMPONENTE

Una reacción multicomponente (MCR)²⁰⁷ se define como un proceso en el cual tres o más reactivos se combinan, en un solo paso, para formar un producto que incorpora los rasgos estructurales de cada uno de ellos. Por lo tanto, la clasificación de una reacción bajo el término multicomponente se establece en base al número de moléculas de partida que participan. En las reacciones multicomponente se logra generar una elevada complejidad estructural en un único paso de reacción, convirtiéndose en un método sintético sencillo y eficiente respecto a las reacciones convencionales. Las MCRs presentan numerosas ventajas en términos de tiempo, costes, seguridad, eficiencia, simplicidad experimental, carácter práctico, posibilidad de automatización, selectividad, elevado índice de formación de enlaces y gran economía atómica²⁰⁸ puesto que la mayoría de átomos quedan integrados en la estructura del producto final. Además, son procesos de síntesis convergente lo que se traduce en un mayor rendimiento en términos globales, comparado con una síntesis lineal de varias etapas. Es por ello que este tipo de procesos se acercan mucho a los criterios de síntesis “ideal”.²⁰⁹

Cada molécula que participa en una reacción multicomponente añade un elemento de diversidad estructural al compuesto final, lo que permite generar un número muy elevado de productos diferentes. Las MCRs son una herramienta habitual en química combinatoria y síntesis orientada a la diversidad estructural (DOS), que juegan actualmente un importante papel en el descubrimiento de nuevos fármacos.²¹⁰ Prueba de ello es el gran número de bibliotecas de compuestos que se han sintetizado por este procedimiento en los últimos años.²¹¹

²⁰⁷ Para una revisión reciente, véase: (a) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083. Véase también: (b) referencia 6.

²⁰⁸ (a) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695. (b) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

²⁰⁹ (a) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657. (b) Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765.

²¹⁰ (a) Eckert, H. *Molecules* **2012**, 17, 1074. (b) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 371. (c) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46. (d) Weber, L. *Drug Discov. Today* **2002**, 7, 143. (e) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, 287, 1964.

²¹¹ Illgen, K.; Enderle, T.; Broger, C.; Weber, L. *Chem. Biol.* **2000**, 7, 433.

Tabla I.4. Evolución histórica de reacciones multicomponente

Reacción multicomponente	Año	Esquema general
Reacción de Strecker (S3CR)	1850	$R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}H + R^2\text{--}NH_2 + HCN \longrightarrow R^1\text{--}\overset{\text{CN}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{--}N\text{--}R^2$
Síntesis de Hantzsch (H4CR)	1882	$2 R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}CH_2\text{--}CO_2R^2 + R^3\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}H + NH_3 \longrightarrow R^2O_2C\text{--}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{--}\overset{\text{R}^1}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{--}CO_2R^2$
Reacción de Biginelli (B3CR)	1891	$R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}CH_2\text{--}CO_2R^2 + R^3\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}H + H_2N\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}NH_2 \longrightarrow R^2O_2C\text{--}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{--}\overset{\text{R}^1}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{--}NH\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}NH_2$
Reacción de Mannich (M3CR)	1912	$R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}CH_2\text{--}R^2 + R^3\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}H + R^4\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}NH\text{--}R^4 \longrightarrow R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}\overset{\text{R}^2}{\underset{\text{R}^2}{\text{C}}}\text{--}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{N}\text{--}R^4}{\text{C}}}\text{--}H$
Reacción de Passerini (P3CR)	1921	$R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}H + R^2\text{--}CO_2H + R^3\text{--}NC \longrightarrow R^2\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}O\text{--}\overset{\text{R}^1}{\underset{\text{O}}{\parallel}\text{C}}\text{--}NH\text{--}R^3$
Reacción de Asinger (A4CR)	1956	$R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}CH(Br)\text{--}H + R^2\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}H + NaSH + NH_3 \longrightarrow R^1\text{--}\overset{\text{N}}{\text{C}}\text{--}\overset{\text{S}}{\text{C}}\text{--}R^2$
Reacción de Ugi (U4CR)	1959	$R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}H + R^2\text{--}CO_2H + R^3\text{--}NC + R^4\text{--}NH_2 \longrightarrow R^2\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}N\text{--}\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{O}}{\parallel}\text{C}}\text{--}NH\text{--}R^3$
Reacción de Petasis (Pet3CR)	1993	$R^1\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}H + R^2\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{--}NH\text{--}R^2 + R^3\text{--}B(OH)_2 \longrightarrow R^2\text{--}\overset{\text{N}}{\text{C}}\text{--}\overset{\text{R}^2}{\underset{\text{R}^1}{\text{C}}}\text{--}R^3$

En la Tabla I.4 se recoge una evolución histórica de las reacciones multicomponente más clásicas o conocidas, junto con su año de descubrimiento. Como puede observarse, las principales reacciones multicomponente están basadas en la reactividad de compuestos carbonílicos, 1,3-dicarbonílicos²¹² o en sus correspondientes iminas.²¹³ Sin embargo, existen también otros grupos funcionales muy útiles en este tipo de procesos tales como anhídridos cíclicos,²¹⁴ acetilendicarboxilatos,²¹⁵ bencinos²¹⁶ o carbenos de Fischer.²¹⁷ Los isonitrilos²¹⁸ y, en especial, los isocianoacetatos de alquilo²¹⁹ merecen mención aparte por participar en las MCRs más versátiles. Por otro lado, y aunque son menos usuales, existen también reacciones multicomponente que transcurren por mecanismos radicalarios.²²⁰

En la actualidad, la investigación en este campo se centra en el desarrollo de nuevos procesos multicomponente, así como en el estudio de las variantes asimétricas y catalizadas de las MCRs conocidas, las cuales están en continuo desarrollo.²²¹ Prueba de ello es el extenso número de revisiones que aparecen frecuentemente en la bibliografía.

-
- ²¹² (a) Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodríguez, J. *Tetrahedron: Assymetry* **2010**, *21*, 1085. (b) Sánchez-Duque, M. M.; Allais, C.; Isambert, N.; Constantieux, T.; Rodríguez, J. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 23, pp 227-277.
- ²¹³ Choudhury, L. H.; Parvin, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8213.
- ²¹⁴ González-López, M.; Shaw, J. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 164.
- ²¹⁵ Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899.
- ²¹⁶ Bhojgude, S. S.; Biju, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1520.
- ²¹⁷ Fernández-Rodríguez, M. A.; García-García, P.; Aguilar, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7670.
- ²¹⁸ Dömling, A. En *Amino Group Chemistry. From Synthesis to the Life Sciences*; Ricci, A. Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, 2008, pp 149-183.
- ²¹⁹ Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235.
- ²²⁰ Godieneaus, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044.
- ²²¹ Para revisiones recientes, véanse: (a) Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. (b) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 16. (c) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156. (d) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 669. (e) Syamala, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 1. (f) D'Souza, D. M.; Müller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095. (g) Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3612.

Del mismo modo que ocurrió con el descubrimiento casual de la penicilina, también son varias las MCRs que se han descubierto por azar, generalmente durante la realización de estudios de tipo combinatorio.²²² De hecho, en la bibliografía aparecen con frecuencia nuevos y variados procesos multicomponente, que ponen de manifiesto nuevas vías de reactividad simultánea entre grupos funcionales diferentes.²²³ Sin embargo, los avances en el conocimiento de la estructura, enlace y reactividad de las moléculas orgánicas de los que disponemos hoy en día, así como la mayor comprensión de los mecanismos de reacción, han fomentado el desarrollo racional de las MCRs.²²⁴

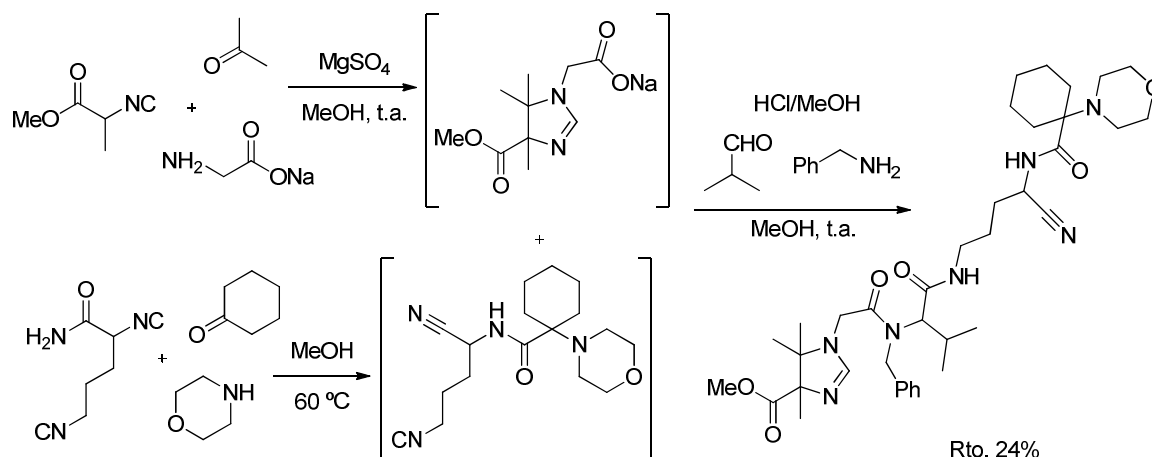
Recientemente, Orru ha llevado a cabo una clasificación de las diferentes estrategias para el descubrimiento y desarrollo de nuevas MCRs.^{224a} Estas aproximaciones son: *i*) la sustitución de un reactivo por otro compuesto con un grupo funcional de reactividad similar; *ii*) la combinación de reactivos que pueden dar lugar a una secuencia de reacciones conocidas; *iii*) el cambio de las condiciones de reacción; y *iv*) la combinación o unión de MCRs conocidas. En este sentido, varios grupos de investigación han realizado numerosos esfuerzos encaminados a aumentar el número de componentes que pueden introducirse en una reacción de este tipo. Recientemente, se ha publicado una síntesis de productos polifuncionalizados de hasta ocho componentes, como el que se muestra en el Esquema I.53, encadenando varias reacciones de tipo Ugi.²²⁵ Este proceso constituye un auténtico récord, puesto que es la reacción con mayor número de reactivos descrita hasta el momento.

²²² Para una revisión, véase: Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synlett* **1999**, 3, 366.

²²³ Véase, por ejemplo: Church, T. L.; Byrne, C. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8156.

²²⁴ (a) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234. (b) Scheffelaar, R.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II*; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 25, pp 95-126. (c) Véase referencia 7. (d) Mironov, M. A. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 423.

²²⁵ Elders, N.; Van der Born, D.; Hendrickx, L. J. D.; Timmer, B. J. J.; Krause, A.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5856.



Esquema I.53

Con el fin de conseguir protocolos próximos a los requerimientos de una química más sostenible que modifique o reduzca el disolvente utilizado, a menudo perjudiciales para el medio ambiente, varios grupos de investigación han puesto a punto MCRs en medios menos convencionales.²²⁶ Asimismo, la irradiación con microondas ha aportado grandes beneficios, en términos tanto de rendimiento como de tiempos de reacción.²²⁷ La posibilidad de llevar a cabo estas reacciones en fase sólida,²²⁸ utilizando las tecnologías de microreactores²²⁹ y estrategias de *flow chemistry*,²³⁰ permiten diversificar aún más las condiciones de las reacciones multicomponente.

²²⁶ (a) Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091. (b) Isambert, N.; Sánchez-Duque, M. M.; Plaquevent, J.-C.; Génisson, Y.; Rodríguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1347.

²²⁷ Para revisiones recientes, véanse: (a) Bariwal, J. B.; Trivedi, J. C.; Van der Eycken, E. V. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II*; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 25, pp 169-230. (b) Hügel, H. M. *Molecules* **2009**, *14*, 4936.

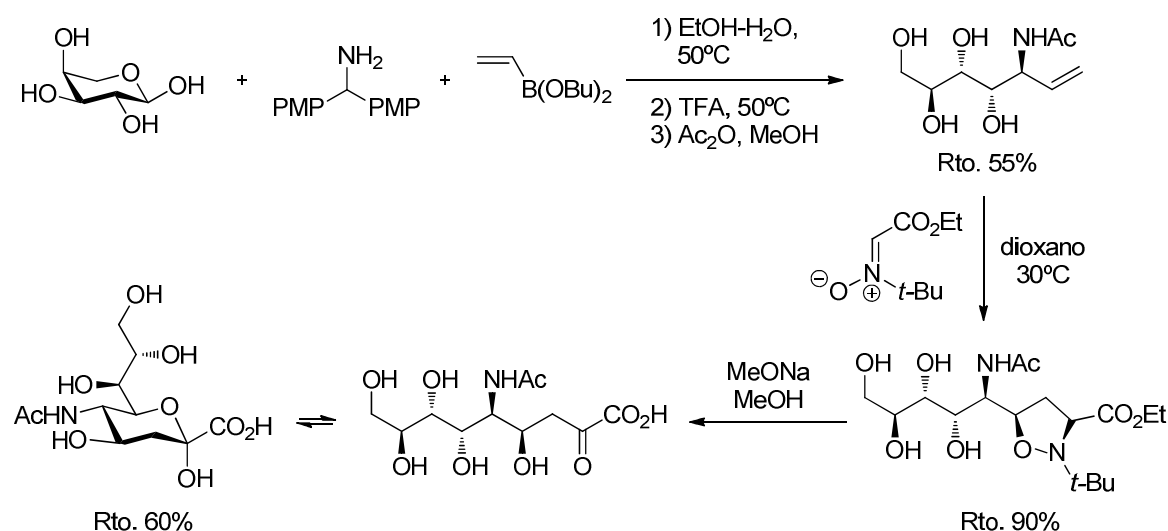
²²⁸ Margathe, J.-F.; Shipman, M.; Smith, S. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4987.

²²⁹ Cukalovic, A.; Monbaliu, J.-C. M. R.; Stevens, C. V. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 23, pp 161-198.

²³⁰ Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17.

Finalmente, hay que destacar las numerosas aplicaciones de las MCRs en síntesis orgánica, principalmente en química heterocíclica²³¹ y de productos naturales,²³² y por extensión, en otros campos tales como el descubrimiento de nuevos fármacos²³³ o la Biología.^{207a}

A modo de ejemplo, en el Esquema I.54 se recoge una aplicación de la reacción de Petasis (Pet3CR) a la síntesis estereoselectiva del ácido *N*-acetilneuramínico, perteneciente a la familia de los ácidos siálicos, el cual está involucrado en procesos de reconocimiento celular, coagulación sanguínea y fertilización.²³⁴ Por reacción de L-arabinosa (aldehído), di-(*p*-metoxifenil)-metilamina y vinilboronato de butilo, seguida de tratamiento en medio ácido y acetilación posterior se obtiene, en un protocolo *one pot*, la *N*-acetilalilamina intermedia que proporciona el producto final por cicloadición 1,3-dipolar y tratamiento básico del aducto correspondiente.



Esquema I.54

²³¹ Para revisiones recientes, véanse: (a) Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 2318. (b) Sunderhaus, J. D.; Martín, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1300.

²³² Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439.

²³³ (a) Magedov, I. V.; Kornienko, A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, 48, 33. (b) Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. *Mol. Divers.* **2010**, 14, 513. (c) Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II*; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 25, pp 231-287.

²³⁴ Hong, Z.; Liu, L.; Hsu, C.-C.; Wong, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7417.

CAPÍTULO II

REACCIÓN DE ACILOXIALILACIÓN DE AZETIDIN-2,3-DIONAS EN MEDIO ACUOSO

II.1. ANTECEDENTES

El desarrollo de nuevas metodologías para la formación de enlaces C–C supone todavía un gran desafío dentro de la síntesis orgánica, particularmente en cuanto a la creación de centros estereogénicos cuaternarios en el contexto de una reacción estereoselectiva.²³⁵ Entre las reacciones más relevantes de este tipo, se encuentran las reacciones de alilación de aldehídos, cetonas e iminas con reactivos organometálicos.²³⁶ Por ejemplo, han sido muy utilizadas las reacciones de tipo Sakurai, Grignard y Barbier, donde la quimio-, regio- y estereoselectividad en los productos obtenidos depende, principalmente, de la naturaleza de los metales utilizados. En particular, se ha prestado una atención considerable a las reacciones promovidas por indio, tanto en medio acuoso como en medio anhidro.²³⁷ De hecho, recientemente ha sido publicada una revisión sobre la utilidad sintética de los compuestos de alilindio en síntesis orgánica,²³⁸ así como una recopilación de los posibles intermedios de reacción en este tipo de procesos,²³⁹ lo que ha contribuido a comprender en mayor medida los mecanismos de reacción de estas especies organometálicas.

Por otro lado, en los últimos años se ha incrementado el interés por el estudio de las reacciones en medio acuoso debido al gran número de ventajas que ello supone, tanto desde el punto de vista sintético como medio-ambiental (concepto de *Green Chemistry*).²⁴⁰ Así, se evita la utilización de disolventes orgánicos anhidros y además, muchos compuestos, tales como alcoholes, aminas y ácidos carboxílicos se pueden utilizar directamente sin necesidad de etapas adicionales de protección y desprotección.²⁴¹

²³⁵ Para algunas revisiones, véanse: (a) Shimizu, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5998. (b) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 96. (c) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037.

²³⁶ Para revisiones, véanse: (a) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774. (b) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258. (c) Marek, I.; Sklute, G. *Chem. Commun.* **2007**, 1683. (d) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.

²³⁷ (a) Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591. (b) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis* **2007**, 1739. (c) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959. (d) Podlech, J.; Thomas, C. *Synthesis* **2003**, 633. (e) Pae, A. N.; Cho, Y. S. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 715. (f) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347. (g) Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149.

²³⁸ Kim, S. H.; Lee, H. S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7065.

²³⁹ Bowyer, W. J.; Singaram, B.; Sessler, A. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7449.

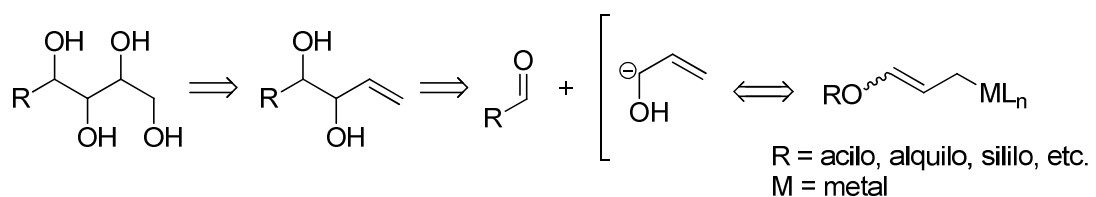
²⁴⁰ Horváth, I. T.; Anastas, P. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169.

²⁴¹ Para algunas revisiones sobre reacciones orgánicas en medio acuoso, véanse: (a) Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725. (b) Lindström, V. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*,

II.1.1. Reacciones de aciloxialilación

La adición de reactivos alilmetálicos sobre grupos carbonilo es una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica, ya que permite obtener compuestos de alto valor sintético.²⁴² Los reactivos organometálicos alílicos son en general más reactivos que los compuestos organometálicos no estabilizados en su reacción con grupos carbonilo. Esta mayor reactividad se ha explicado por una mayor ionización del enlace carbono–metal, debida a la estabilización por resonancia del anión alilo.

El estudio de reacciones de alilación con haluros de alilo con sustituyentes oxigenados en la posición terminal del doble enlace es de un interés especial, ya que permite acceder a la unidad estructural de 1-vinil-1,2-diol (Esquema II.1). La utilidad de este fragmento polifuncionalizado deriva de la diversidad de métodos desarrollados en las últimas décadas para la transformación selectiva de dobles enlaces alílicos y homoalílicos y se ha reflejado en la síntesis asimétrica de productos de interés biológico, tales como carbohidratos,²⁴³ derivados de ácidos siálicos,²⁴⁴ productos polihidroxilados²⁴⁵ y otros análogos.²⁴⁶ Por lo tanto, la reacción de α -hidroxialilación (condensación formal del compuesto carbonílico y el anión hidroxialilo) es un método sintético eficiente cuando se consigue un control total de la regioselectividad y, al menos, una alta diastereoselectividad en el proceso.²⁴⁷



Esquema II.1

-
2751. (c) Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2001**, 299. (d) Li, C. J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023.
- ²⁴² (a) Corey, E. J.; Guzmán-Pérez, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 388. (b) Roush, W. R. *Comprehensive Organic Synthesis*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 2.
- ²⁴³ Kim, E.; Gordon, D. M.; Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5500.
- ²⁴⁴ Chan, T. H.; Isaac, M. B. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 919.
- ²⁴⁵ Lombardo, M.; Licciulli, S.; Trombini, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9147.
- ²⁴⁶ Canac, Y.; Levoirier, E.; Lubineau, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3206.
- ²⁴⁷ Para una revisión reciente sobre α -hidroxialilación, véase: Lombardo, M.; Trombini, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3843.

Como equivalentes sintéticos del anión 1-hidroxialilo pueden considerarse los alilboranos, alilsilanos y alilestannanos alcoxi- y sililoxi-sustituidos (A en Figura II.1). Los átomos de boro y silicio como sustituyentes de la posición terminal del doble enlace también pueden actuar como grupos hidroxilo enmascarados (B en Figura II.1). Destaca la contribución realizada durante los últimos años por el grupo de Lombardo y Trombini, que han utilizado ésteres de 3-halopropenilo (C en Figura II.1) en condiciones de tipo Barbier, conocida como reacción de aciloxialilación.²⁴⁸ En este sentido, hay que señalar que la posterior desprotección del grupo éster en el 2-aciloxi-1-butenol obtenido tiene lugar en condiciones de reacción sencillas y suaves, generando fácilmente 1-vinil-1,2-dioles en dos pasos de reacción.

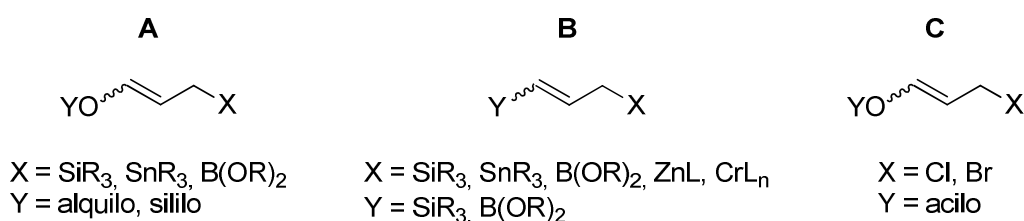
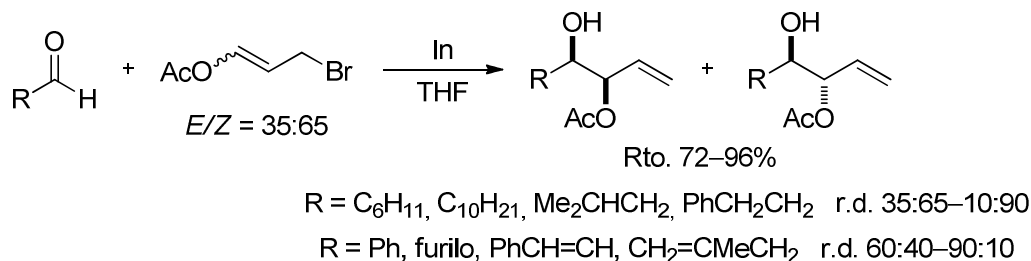


Figura II.1

La reacción de acetoxialilación de aldehídos data del año 2001.²⁴⁹ Los autores utilizaron para este estudio una mezcla de isómeros *E/Z* del acetato de 3-bromopropenilo e indio como promotor metálico en medio anhidro. Se observó que la diastereoselectividad del proceso depende de la naturaleza de los aldehídos utilizados. Así, cuando se lleva a cabo la reacción con aldehídos saturados se obtienen los correspondientes aductos *anti*. Por el contrario, para aldehídos α,β -insaturados y aromáticos se aislaron los aductos *sin* como isómeros mayoritarios. En todos los casos, los productos se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema II.2).

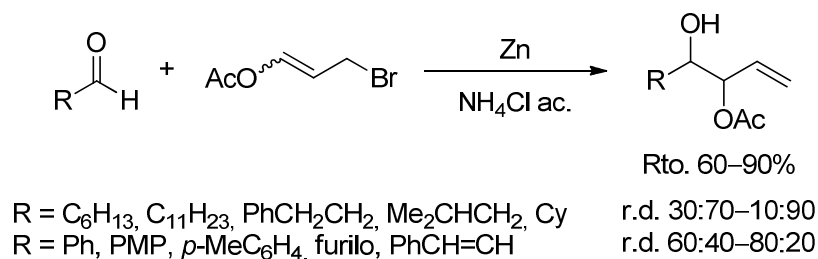
²⁴⁸ Para una revisión, véase: Lombardo, M.; Licciulli, S.; Trombini, C. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 657.

²⁴⁹ Lombardo, M.; Girotti, R.; Morganti, S.; Trombini, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2981.



Esquema II.2

Al mismo tiempo, estos autores describieron la primera reacción de acetoxialilación de aldehídos en medio acuoso, utilizando una disolución saturada de cloruro amónico (Esquema II.3).²⁵⁰ Los correspondientes productos de alilación se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes y con diversas relaciones *sin/anti* similares a las observadas en medio anhidro, si bien en este caso resultó ser el cinc el metal óptimo para llevar a cabo la reacción. Además, resultó muy notable la aceleración de la reacción de acetoxialilación en medio acuoso respecto de la realizada en THF anhidro como disolvente.



Esquema II.3

El mismo grupo de investigación aplicó la reacción de adición del acetato de 3-bromopropenilo sobre cetonas, tanto en condiciones de tipo Barbier como de tipo Grignard, extendiendo así la metodología a la α -hidroxialilación de cetonas de manera sencilla. Sin embargo, en este caso fue necesaria la adición de una pequeña cantidad de THF debido a la baja solubilidad de las cetonas.²⁵¹

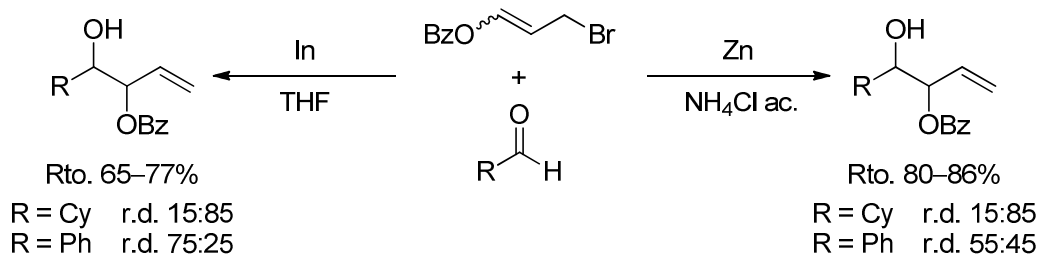
Además, los autores estudiaron la influencia del grupo acilo en el proceso, llevando a cabo la reacción de benzoiloxialilación de aldehídos (Esquema II.4).²⁵² De nuevo, la diastereoselectividad de la reacción tanto en medio anhidro como en medio acuoso, depende de la naturaleza del aldehído

²⁵⁰ Lombardo, M.; Girotti, R.; Morganti, S.; Trombini, C. *Chem. Commun.* **2001**, 2310.

²⁵¹ Lombardo, M.; Morganti, S.; D' Ambrosio, F.; Trombini, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2823.

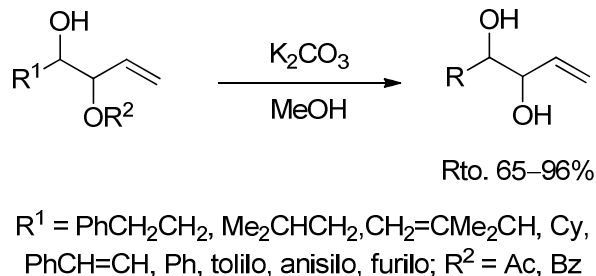
²⁵² Lombardo, M.; Morganti, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 997.

utilizado. Para el caso particular de aldehídos aromáticos, se observó una reducción muy acusada de la relación *sin/anti* cuando la benzoiloxialilación se realizó en medio acuoso respecto de la obtenida en medio anhidro. Merece la pena destacar que en las reacciones de aciloxialilación de aldehídos se observaron, en algunos casos, migraciones de grupo acilo, esterificando el hidroxilo procedente del aldehído.



Esquema II.4

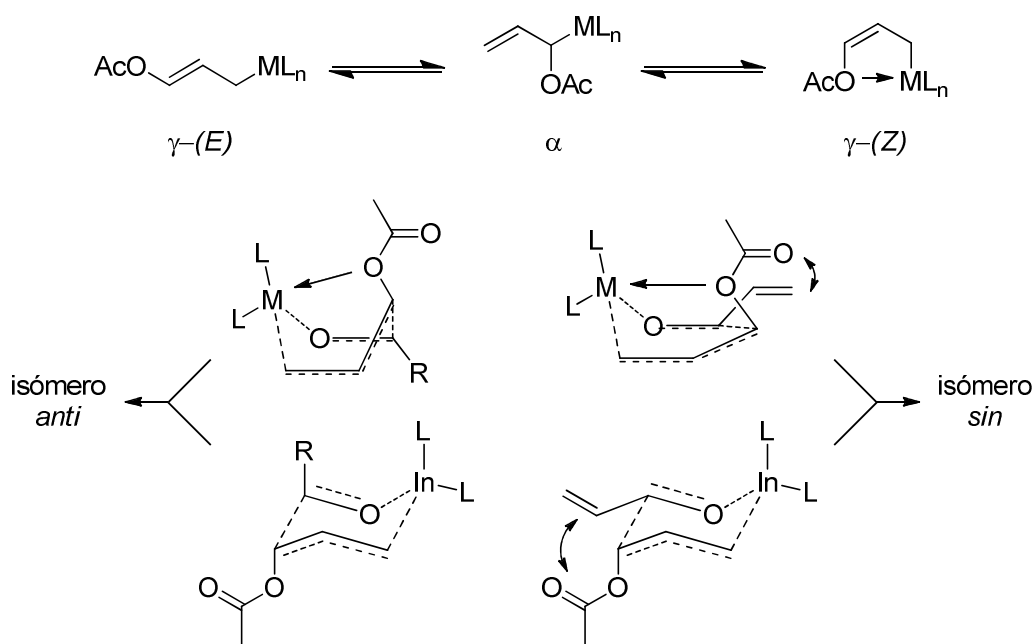
Con el fin de acceder a los correspondientes dioles, los autores realizaron la desprotección del grupo acilo utilizando metanol en medio básico, consiguiendo buenos rendimientos químicos y sin observar alteración alguna en las configuraciones de los dos nuevos centros estereogénicos (Esquema II.5).



Esquema II.5

Las configuraciones *sin* y *anti* preferentes en aldehídos insaturados/aromáticos o saturados, respectivamente, se justificarían teniendo en cuenta que los bromuros de 3-aciloxialilo, en presencia del correspondiente metal, experimentan un equilibrio metalotrópico entre las especies α , γ -(*E*) y γ -(*Z*), siendo esta última la más abundante debido a la estabilización adicional que tiene lugar por coordinación del átomo de oxígeno del grupo acilo al metal (Esquema II.6). Inicialmente, los autores propusieron que la especie γ -(*Z*) se adiciona al aldehído saturado a través de un estado de transición de tipo bote, manteniendo la coordinación del grupo acilo al metal. Sin embargo, para el caso de aldehídos aromáticos y α,β -insaturados, el estado de transición de tipo bote

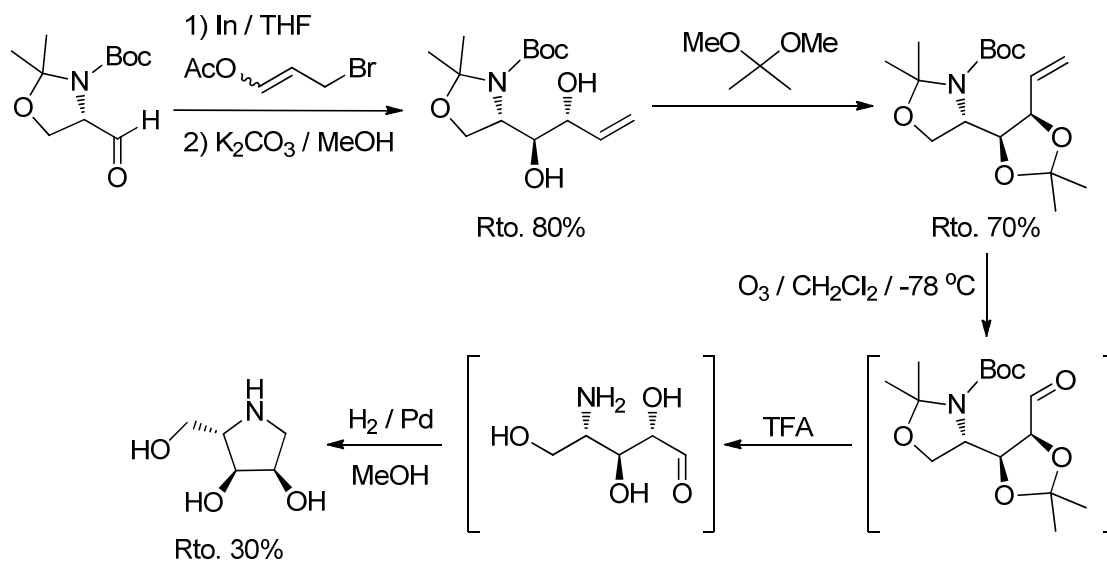
debe ser torcido (*twist*). Así, el grupo acilo se dispone de manera paralela al doble enlace o al anillo aromático, permitiendo una interacción de apilamiento de tipo π - π estabilizante (π -*stacking*) (Esquema II.6). Sin embargo, más recientemente, han llevado a cabo cálculos computacionales (DFT y MP2) que están de acuerdo con estados de transición de tipo silla (Esquema II.6).²⁵³ La adición de la especie γ -(*E*) o γ -(*Z*) sobre aldehídos saturados da lugar a estados de transición de menor energía para los isómeros *anti*. Por el contrario, en el caso de aldehídos aromáticos y α,β -insaturados los estados de transición que conducen a los isómeros *sin* y *anti* son degenerados, por lo que sólo se justificaría la formación preferente de los aductos *sin* admitiendo que γ -(*E*) es la especie mayoritaria que se adiciona al aldehído. De nuevo, parece ser que las interacciones de tipo π son las responsables de la obtención de los isómeros *sin* en estos casos.



Esquema II.6

²⁵³ Bottoni, A.; Lombardo, M.; Miscione, G. P.; Pujol-Algué, J. B.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 418.

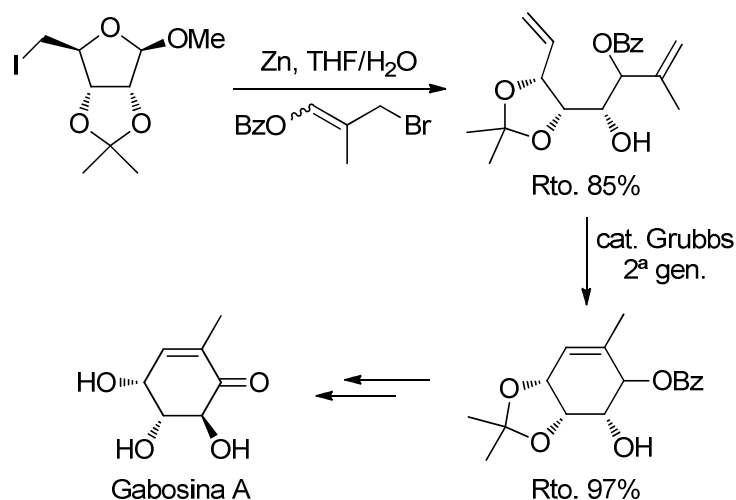
La reacción de aciloxialilación se ha aplicado con éxito a la síntesis de un inhibidor enzimático de glicosidasas derivado del L-iminoribitol.²⁴⁵ Así, la reacción del aldehído de Garner con el acetato de 3-bromopropenilo en medio anhidro, seguida de hidrólisis alcalina, permitió obtener el diol *anti-anti* como único isómero. Posteriores etapas de protección del diol, ozonolisis, desprotección total de los grupos amino e hidroxilo y aminación reductora final, permitieron obtener la pirrolidina polihidroxilada deseada enantioméricamente pura (Esquema II.7).



Esquema II.7

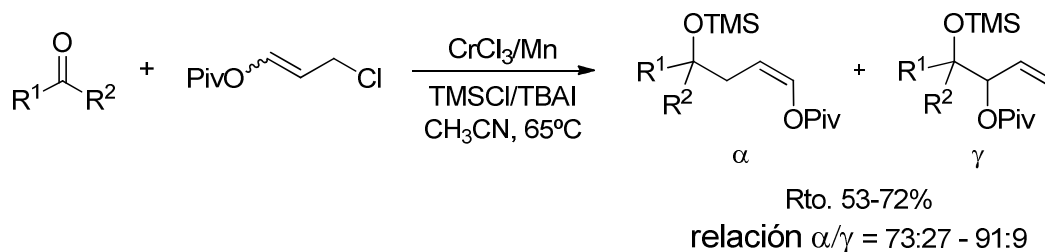
Por otro lado, el estudio de la reacción del carbonato de 3-bromopropenilo y metilo con el aldehído de Garner se ha aplicado a la síntesis de la *D-ribo*-fitoesfingosina.²⁵⁴ Esta reacción de aciloxialilación permite obtener directamente el correspondiente carbonato cíclico como producto de adición. A continuación, la elongación de cadena requerida en la posición terminal del doble enlace se consiguió a través de una reacción de metátesis con el 1-tetradeceno y el catalizador de Grubbs de segunda generación. Finalmente, etapas sucesivas de desprotección, hidrogenación catalítica e hidrólisis, dieron lugar a la *D-ribo*-fitoesfingosina deseada con buen rendimiento (Esquema II.8).

²⁵⁴ Lombardo, M.; Guiteras-Capdevilla, M.; Pasi, F.; Trombini, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3303.



Esquema II.10

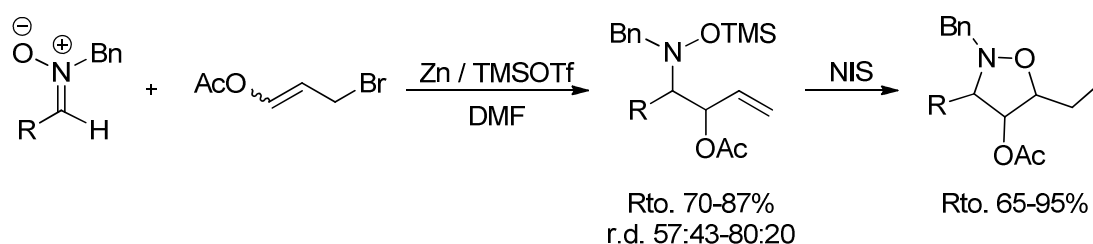
En todos estos ejemplos existe un control total de la regioselectividad hacia los vinil-dioles. Sin embargo, cuando la reacción de aciloxialilación se llevó a cabo con catalizadores de cromo, se observó un interesante cambio de regioselectividad hacia los correspondientes ésteres enólicos.²⁵⁷ Así, un conjunto variado de aldehídos y cetonas se hizo reaccionar con el pivalato de 3-cloropropenilo y el sistema catalítico Cr(III)/Mn(0). La reacción precisó de TMSCl para capturar el alcohol formado en forma de sililéster y de TBAI que permite generar el pivalato de 3-yodopropenilo *in situ*. En estas condiciones, se ha propuesto la formación de especies de alilcromo capaces de dar la adición regioselectiva de tipo α al grupo carbonilo, con formación exclusiva del isómero Z del éster enólico (Esquema II.11). La regioselectividad se ve enormemente influenciada por el volumen estérico del grupo acilo, la temperatura e incluso por el disolvente.



Esquema II.11

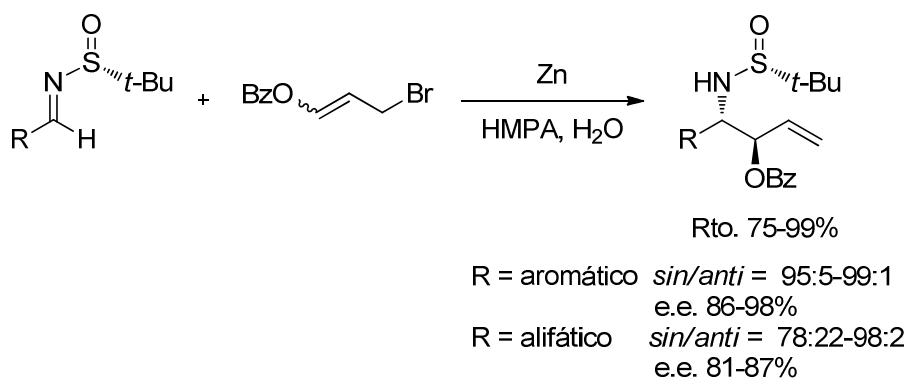
²⁵⁷ Lombardo, M.; Morganti, S.; Licciulli, S.; Trombini, C. *Synlett* **2003**, 43.

Posteriormente, se ha estudiado la reacción de acetoxialilación de nitronas, en presencia de cinc metálico y triflato de trimetilsililo como promotores de la reacción. En estas condiciones, los correspondientes productos de adición se han aislado como isómeros mayoritarios *sin* y con rendimientos de moderados a buenos.²⁵⁸ La posterior yodociclación de dichos productos con *N*-yodosuccinimida ha permitido obtener isoxazolidinas en dos pasos sintéticos, a través de una ruta alternativa a la vía clásica de cicloadición 1,3-dipolar (Esquema II.12).



Esquema II.12

Finalmente, en el año 2009, el grupo de Xu y Lin estudió la benzoiloxialilación de sulfiniliminas derivadas de aldehídos alifáticos y aromáticos utilizando cinc como promotor metálico en una mezcla de HMPA-agua como disolvente. Se obtuvieron los correspondientes productos de adición con excelentes rendimientos. Además, los productos procedentes de las sulfiniliminas aromáticas se obtuvieron con una excelente diastereo- y enantioselectividad, mientras que los productos obtenidos de las aldiminas saturadas resultaron ser diastereo- y enantioméricamente más pobres (Esquema II. 13).²⁵⁹

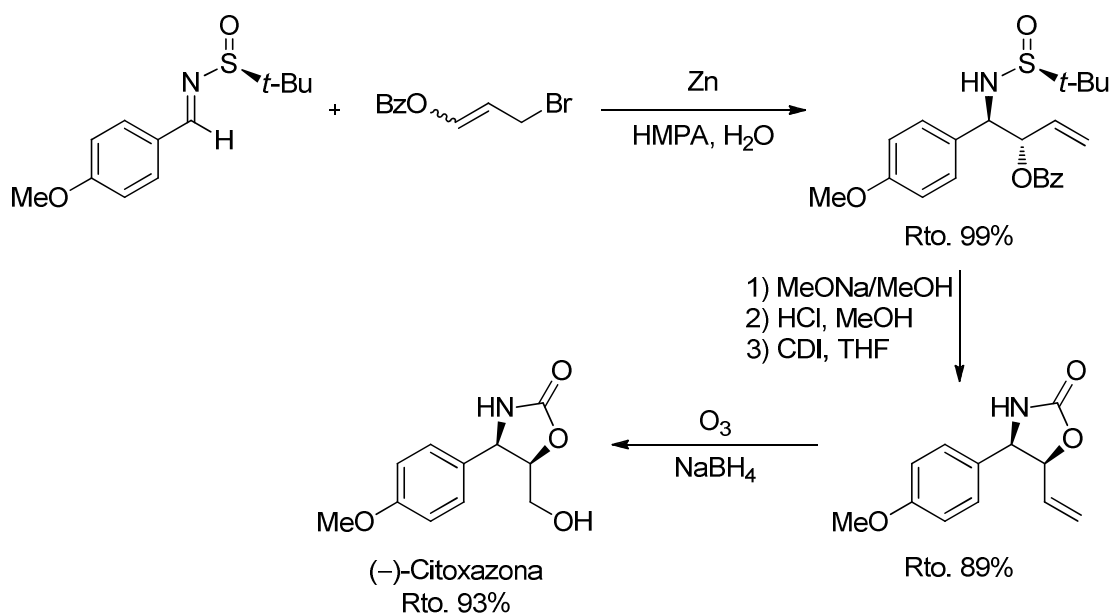


Esquema II.13

²⁵⁸ Dhavale, D.; Lombardo, M.; Licciulli, S.; Rispoli, G.; Trombini, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3789.

²⁵⁹ Liu, M.; Sun, X.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10217.

La utilidad sintética de esta reacción se refleja en la preparación de la (-)-citoxazona (modulador selectivo de la secreción de la citocina Th2).²⁵⁹ La benzoiloxialilación de la sulfinilimina derivada del anisaldehído, seguida de desprotección de los grupos éster y sulfinilo permitió obtener el correspondiente aminoalcohol que, tras formación del anillo de oxazolidinona y ozonolisis reductora, dio lugar a la (-)-citoxazona con elevado rendimiento global (Esquema II.14).



Esquema II.14

II.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La unidad estructural de β -lactama 3-hidroxi-3-sustituida, que representa un eficaz imitador del grupo carboxilato,²⁶⁰ está presente en varias monobactamas farmacológicamente activas como la sulfazecina,²⁶¹ y en inhibidores enzimáticos del tipo de la tabtoxina (véase Figura I.2), tabtoxinina y sus análogos (Figura II.2).²⁶² Asimismo, muestra una prometedora actividad inhibidora de la enzima acil CoA-colesterol aciltransferasa.²⁶³ Además, estos compuestos sirven como precursores de los correspondientes α -hidroxi- β -aminoácidos (isoserinas),²⁶⁴ los cuales forman parte de un gran número de compuestos terapéuticamente importantes tales como el Taxol (que posee una potente actividad anticancerígena)²⁶⁵ y nuevos análogos,²⁶⁶ la bestatina y la amastatina (inmunomoduladores peptídicos con actividad antitumoral y antibacteriana),²⁶⁷ o la estatina y norestatina (residuos de inhibidores peptídicos de enzimas tales como la renina o la proteasa del VIH-1).²⁶⁸

²⁶⁰ (a) Unkefer, C. J.; London, R. E.; Durbin, R. D.; Uchytel, T. F.; Langston-Unkefer, P. J. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 4993. (b) Meek, T. D.; Villafranca, J. V. *Biochemistry* **1980**, 19, 5513. (c) Sinden, S. L.; Durbin, R. D. *Nature* **1968**, 219, 379.

²⁶¹ Imada, A.; Kitama, K.; Muroi, M.; Asai, M. *Nature* **1981**, 289, 590

²⁶² (a) Véase referencia 43. (b) Kiyota, H.; Takai, T.; Shimasaki, Y.; Saitoh, M.; Nakayama, O.; Tomoko, K.; Kuwahara, S. *Synthesis* **2007**, 2471. (c) Kinscherf, T. G.; Willis, D. K. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 817. (d) Kiyota, H.; Takai, T.; Saitoh, M.; Nakayama, O.; Oritani, T.; Takayiki, K.; Kuwahara, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8191. (e) Baldwin, J. E.; Otsuka, M.; Wallace, P. M. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3097. (f) Stewart, W. W. *Nature* **1971**, 229, 174.

²⁶³ Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A.; Catapano, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9229.

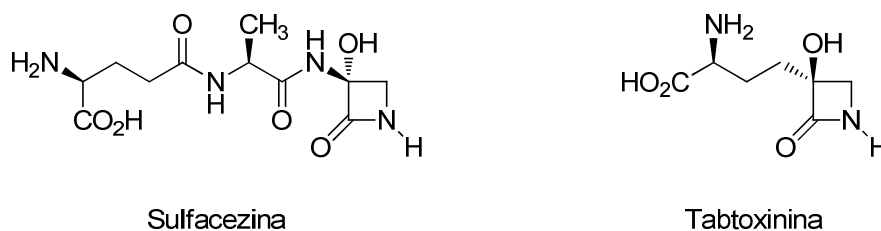
²⁶⁴ Para síntesis recientes de isoserinas, véanse: (a) Juárez-Guerra, L.; Rojas-Lima, S.; López-Ruiz, H. *Arkivoc* **2011**, (ix), 354. (b) Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 693.

²⁶⁵ (a) Rowinsky, E. K.; Casenave, L. A.; Donehower, R. C. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, 82, 1247. (b) Zee-Cheng, R. K.-Y.; Cheng, C. C. *Drugs of the Future* **1986**, 11, 45. Para revisiones sobre el Taxol, véanse: (c) Nicolau, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R.-K. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15. (d) Kingston, D. G. I. *Pharm. Ther.* **1991**, 52, 1. (e) Suffiness, M.; Cordell, G. A. *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, in *The Alkaloids*, Brossi, A. Ed. (Academic, New York, 1985), Vol. 25, p. 3.

²⁶⁶ (a) Ojima, I.; Wang, T.; Delalogue, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3663. (b) Ojima, I.; Kuduk, S. D.; Pera, P.; Veith, J. M.; Bernacki, R. J. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 267. (c) Denis, J.-N.; Fkyerat, A.; Gimbert, Y.; Coutterez, C.; Mantellier, P.; Jost, S.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1811.

²⁶⁷ Blomgren, H.; Wasserman, J. *Canc. Lett.* **1981**, 11, 303.

²⁶⁸ (a) Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2305. (b) Thaisrivongs, S.; Pals, D. T.; Kroll, L. T.; Turner, S. R.; Han, F.-S. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 976.

**Figura II.2**

Sin embargo, a pesar de la importancia biológica de estos sustratos, no se ha prestado mucha atención al desarrollo de nuevas metodologías para la preparación de β -lactamas funcionalizadas con sustituyentes heteroatómicos en el centro estereogénico C3.²⁶⁹ Como ya hemos indicado, nuestro grupo de investigación ha desarrollado diferentes reacciones de adición nucleófila sobre azetidín-2,3-dionas durante los últimos años (véase apartado I.4 en Capítulo I). Particularmente, nos encontramos muy interesados en el desarrollo de nuevos procesos de adición con formación simultánea de dos centros estereogénicos contiguos, que nos pueda permitir acceder a nuevas β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas enantioméricamente puras y estructuralmente más complejas. En este contexto, nuestro primer objetivo en la presente Tesis Doctoral se ha centrado en el estudio de la reacción de aciloxialilación utilizando como materiales de partida azetidín-2,3-dionas enantioméricamente puras. Los productos obtenidos podrían ser precursores idóneos para desarrollar rutas sintéticas hacia compuestos nitrogenados de estructura más compleja.

II.2.1. Preparación de materiales de partida: síntesis de azetidín-2,3-dionas 1

Para el estudio de algunas de las reacciones de la presente Tesis Doctoral se han utilizado como materiales de partida las azetidín-2,3-dionas **1** (Figura II.3). Estas α -oxo- β -lactamas se han sintetizado, tanto en forma enantioméricamente pura como racémica,²⁷⁰ utilizando la metodología estándar puesta en marcha en nuestro grupo de trabajo.^{9b} Todas ellas, así como sus precursores, ya habían sido preparadas y caracterizadas previamente y se indican las referencias correspondientes.

²⁶⁹ Para diferentes metodologías hacia la síntesis de 3-alkil-3-hidroxi- β -lactamas, véanse: (a) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4643. (b) Basak, A.; Bdour, H. M. M.; Bhattacharya, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2535. (c) Paquette, L. A.; Behrens, C. *Heterocycles* **1997**, *46*, 31.

²⁷⁰ Por claridad de exposición en esta Memoria, se representan todos los compuestos racémicos con la configuración de uno solo de sus enantiómeros.

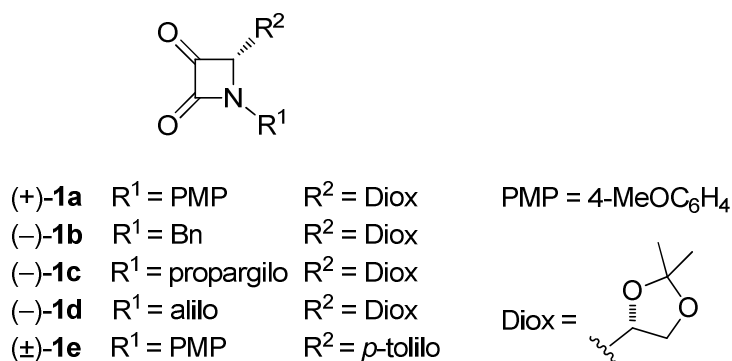


Figura II.3

Las azetidin-2,3-dionas enantioméricamente puras **1a-d** se sintetizan a partir de las 3-acetoxi-β-lactamas **3**, las cuales se obtienen como únicos diastereoisómeros *cis* por reacción de Staudinger de iminas derivadas del (*R*)-2,3-Di-O-isopropilidengliceraldehído con cloruro de acetoxiacetilo en presencia de Et₃N.²⁷¹ La β-lactama racémica (±)-**3e** se prepara en forma racémica siguiendo la misma metodología, utilizando la imina aquiral derivada del *p*-metilbenzaldehído. Estas β-lactamas se obtienen con buenos rendimientos después de la purificación cromatográfica (Tabla II.1).

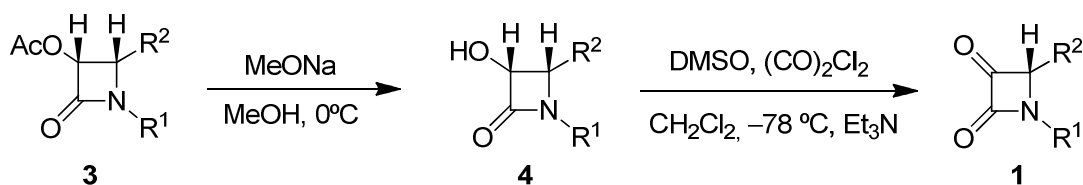
La posterior reacción de transesterificación de las β-lactamas **3** con metóxido sódico en metanol, seguido de oxidación en condiciones de Swern de las 3-hidroxi-2-azetidinonas **4** generadas, permite obtener las cetonas **1** con excelentes rendimientos y sin pérdida de pureza óptica (Tabla II.2).

²⁷¹ La selectividad *cis* observada en los compuestos **3** es la esperada de acuerdo con el modelo de la reacción de Staudinger. Véanse: (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Mielgo, A.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9186. (b) Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Lecea, B.; Ugalde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2085. Este modelo propone una estereoquímica (3*R*,4*S*) para las 2-azetidinonas derivadas del D-gliceraldehído. Para un estudio experimental en la síntesis de 2-azetidinonas derivadas de iminas de los acetónidos de D y L-gliceraldehído, véase: (c) Niu, C.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 497. (d) Welch, J. T.; Araki, K.; Kaweck, R.; Wichtowski, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2454. (e) Wagle, D. R.; Garai, C.; Chiang, J.; Monteleone, M. G.; Kurys, B. E.; Strohmeyer, T. W.; Hedge, V. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4227.

Tabla II.1. Síntesis de las 3-acetoxi-2-azetidinonas **3**

β -lactama	R ¹	R ²	Rto. (%) ^a	Ref.
(+)- 3a	PMP	Diox	88	271e
(-)- 3b	Bn	Diox	82	272
(-)- 3c	CH ₂ C≡CH	Diox	80	189a
(-)- 3d	CH ₂ CH=CH ₂	Diox	62	189a
(±)- 3e	PMP	4-MeC ₆ H ₄	81	273

^a Rendimiento de producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos.

Tabla II.2. Síntesis de las azetidin-2,3-dionas **1**

R ¹	R ²	β -lactama	Rto. (%) ^a	β -lactama	Rto. (%) ^a	Ref.
PMP	Diox	(+)- 4a	99	(+)- 1a	77	189a
Bn	Diox	(-)- 4b	93	(-)- 1b	98	190c
CH ₂ C≡CH	Diox	(-)- 4c	94	(+)- 1c	75	189a
CH ₂ CH=CH ₂	Diox	(-)- 4d	94	(-)- 1d	79	189a
PMP	4-MeC ₆ H ₄	(±)- 4e	98	(±)- 1e	75	274

^a Rendimiento de producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos.

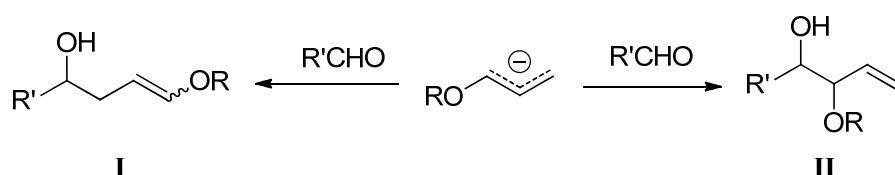
²⁷² Palomo, C.; Oiarbide, M.; Esnal, A.; Landa, A.; Miranda, J. I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5838.

²⁷³ Rocío Carrascosa Sestines, *Tesis Doctoral*, Universidad Complutense de Madrid, 2011.

²⁷⁴ Van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Krishnan, L.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5758.

II.2.2. Reacción de aciloxialilación en medio acuoso

Una vez sintetizados todos los materiales de partida, comenzamos el estudio de la reacción de acetoxialilación de las azetidin-2,3-dionas **1**. Este proceso presenta dos posibles problemas iniciales: la regioquímica de la reacción y la posibilidad de formación de productos secundarios. Por un lado, la adición del reactivo organometálico (equivalente sintético del anión indicado en el Esquema II.15) sobre el grupo carbonilo puede tener lugar desde dos posiciones diferentes, dada la sustitución no simétrica del resto alílico. En consecuencia, se podría obtener una mezcla del alcohol homoalílico **I** y el 1,2-diol protegido **II**, regioisómeros entre sí (Esquema II.15). Por otro lado, también se contempla la posibilidad de que los 1,2-dioles **II** puedan sufrir reacciones de transesterificación intramolecular o de desprotección en el medio de reacción. Finalmente, la creación de dos nuevos centros estereogénicos en el regioisómero **II** incrementa la diversidad de los posibles productos de reacción. Todos estos factores se han tenido en cuenta a la hora de analizar los productos obtenidos.



Esquema II.15

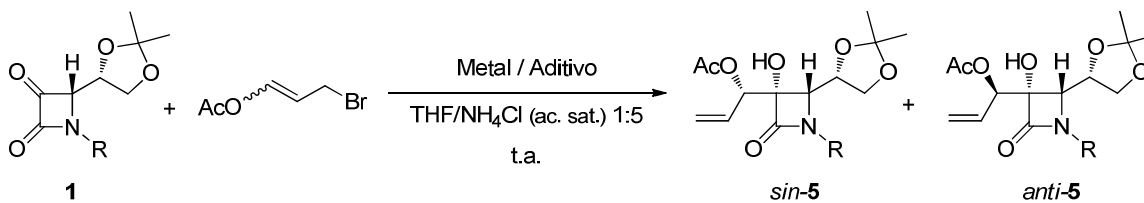
Aunque el proceso puede llevarse a cabo con diferentes disolventes anhidros, decidimos utilizar para nuestro estudio condiciones de tipo Barbier en medio acuoso, por ser experimentalmente más sencillas y mucho más interesantes desde el punto de vista de la Química Verde. Como disolvente se eligió una mezcla de THF y disolución acuosa saturada de NH_4Cl en proporción 1:5, ya que es el disolvente óptimo descrito para la adición de reactivos propenilmetálicos a las azetidin-2,3-dionas (véase apartado I.4 en Capítulo I).

El estudio de la reacción de acetoxialilación se inició eligiendo la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** como sustrato modelo ya que, previsiblemente, la interpretación por ^1H -RMN de la estructura de los productos finales resultaría más sencilla. Así, la reacción de la cetona (+)-**1a** con acetato de 3-bromopropenilo (2 eq.) en presencia de indio (6 eq.) como promotor metálico y a temperatura ambiente, dio lugar al correspondiente producto de adición **5a** con un rendimiento del 69% y un

control total tanto de la regioselectividad como de la diastereoselectividad facial en la posición C3 del anillo β -lactámico. Sin embargo, el producto **5a** se aisló como una mezcla de isómeros *sin/anti* epímeros en la posición C3' alílica con una baja relación diastereomérica (Tabla II.3, entrada 1). Afortunadamente, ambos isómeros se pudieron separar por cromatografía en columna para su posterior caracterización. Posteriormente, la cantidad de indio metálico utilizado se pudo reducir hasta 2 equivalentes sin pérdida apreciable de rendimiento.

A continuación se ensayó el cinc como promotor de la reacción, puesto que es otro de los metales que ha sido ampliamente utilizado en procesos de alilación. En este caso, la reacción transcurrió más lentamente aunque de manera similar, obteniéndose el compuesto **5a** con una relación *sin/anti* ligeramente superior. Sin embargo, se observó un descenso muy acusado del rendimiento de la reacción (Tabla II.3, entrada 2). Además, la reacción de acetoxialilación se ha estudiado con otros metales como el estaño. Sin embargo, el indio resultó ser el promotor metálico óptimo para llevar a cabo el estudio completo de la reacción.

Tabla II.3. Acetoxialilación de azetidin-2,3-dionas **1** en medio acuoso^a



Entrada	Cetona	R	Metal	Aditivo ^b	t (min)	Prod.	<i>sin/anti</i>	Rto. (%) ^c
1	(+)- 1a	PMP	In	—	60	5a	55 : 45 ^d	36 : 33
2	(+)- 1a	PMP	Zn	—	120	5a	60 : 40 ^d	28
3	(-)- 1b	Bn	In	—	70	5b	45 : 55 ^e	54
4	(+)- 1c	propargilo	In	—	75	5c	50 : 50 ^e	72
5	(+)- 1a	PMP	In	InCl ₃	60	5a	55 : 45 ^d	48
6	(+)- 1a	PMP	In	HfCl ₄	60	5a	54 : 46 ^d	55

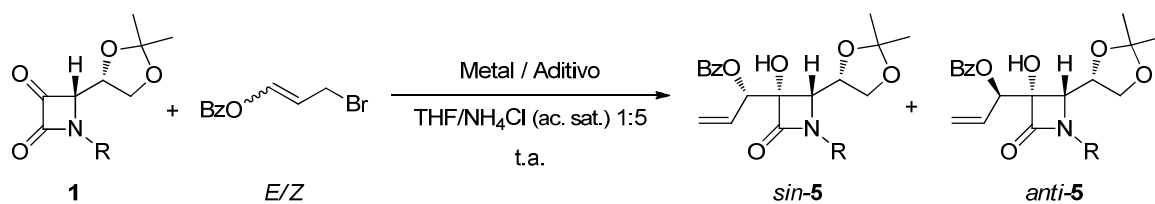
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando 2 eq. de bromuro de 3-aciloxialilo (*E/Z* 75:25). ^b Las reacciones en presencia de aditivo se llevaron a cabo utilizando 1 eq. del mismo. ^c Rendimiento de producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d Se da la relación en producto aislado tras cromatografía. No hay señales en el crudo que permitan su valoración. ^e Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación.

Cuando la reacción se llevó a cabo con las cetonas de partida (–)-**1b** y (+)-**1c**, que presentan sustituyentes alifáticos en el nitrógeno β -lactámico, se obtuvieron mezclas inseparables de sus correspondientes isómeros *sin/anti* **5b** y **5c** con excesos diastereoméricos muy bajas e incluso nulos, si bien los rendimientos químicos (54% y 72%) resultaron ser comparables al caso anterior (Tabla II.3, entradas 3 y 4).

A continuación, se analizó la influencia de aditivos de tipo ácido de Lewis en la reacción, debido a que en ocasiones contribuyen a acelerarla o modifican la diastereoselectividad de la misma. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de acetoxialilación de la cetona (+)-**1a** con indio y una cantidad estequiométrica de InCl_3 o HfCl_4 , la relación *sin/anti* de los productos **5a** y el tiempo de reacción permanecieron inalterados, observándose un descenso considerable de rendimiento debido, probablemente, a problemas en el proceso de extracción (Tabla II.3, entradas 5 y 6).

Es importante destacar que en el crudo de reacción no se ha detectado la formación de los alcoholes homoalílicos tipo **I** (Esquema II.31) ni productos secundarios debidos a reacciones de transesterificación intramolecular o de desprotección del grupo éster.

Con el fin de analizar la influencia del grupo acilo en la reacción y mejorar la relación *sin/anti* observada en los productos **5a-c** obtenidos, decidimos estudiar la reacción de aciloxialilación introduciendo un grupo más voluminoso, el grupo benzoílo. Para ello, se hizo reaccionar la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** con benzoato de 3-bromopropenilo e indio como promotor metálico, en las condiciones previamente optimizadas. El proceso resultó ser más rápido que la acetoxialilación, obteniendo los correspondientes productos **5d** con buen rendimiento. La diferencia más notable fue el incremento de la relación *sin/anti* en los productos obtenidos, llegando hasta un 58% de exceso diastereomérico (Tabla II.4, entrada 1). Desafortunadamente, ambos epímeros no pudieron ser separados por cromatografía en columna.

Tabla II.4. Benzoiloxialilación de azetidin-2,3-dionas **1** en medio acuoso^a

Entrada	Cetona	R	<i>E/Z</i>	Metal	Aditivo ^b	t (min)	Prod.	<i>sin/anti</i>	Rto. (%) ^c
1	(+)- 1a	PMP	45 : 55	In	–	30	5d	79 : 21 ^d	68
2	(+)- 1a	PMP	45 : 55	Zn	–	70	5d	75 : 25 ^d	50
3	(+)- 1a	PMP	45 : 55	In	InCl ₃	30	5d	78 : 22 ^d	66
4	(+)- 1a	PMP	45 : 55	In	HfCl ₄	30	5d	76 : 24 ^d	63
5	(+)- 1a	PMP	90 : 10	In	–	30	5d	72 : 28 ^d	68
6	(-)- 1b	Bn	45 : 55	In	–	45	5e	70 : 30 ^d	64
7	(+)- 1c	propargilo	45 : 55	In	–	60	5f	65 : 35 ^d	45

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando 2 eq. de bromuro de 3-benzoiloxialilo en la proporción *E/Z* indicada. ^b Las reacciones en presencia de aditivo se llevaron a cabo utilizando 1 equivalente del mismo. ^c Rendimiento de producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación.

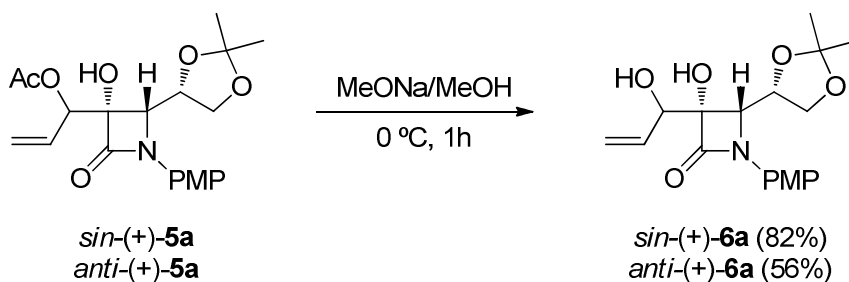
De nuevo el indio fue el metal óptimo para promover la reacción, ya que cuando se utilizó cinc se obtuvieron peores resultados en términos de rendimiento y selectividad (Tabla II.4, entrada 2). De manera análoga al caso anterior, la presencia de ácidos de Lewis como aditivos en el medio de reacción no tuvo influencia alguna sobre la diastereoselectividad de la reacción (Tabla II.4, entradas 3 y 4).

Curiosamente, cuando se utilizó el benzoato de 3-bromopropenilo más enriquecido en el isómero *E* (*E/Z* 90:10), no se observó mejora de la relación *sin/anti* en los productos **5d** obtenidos (Tabla II.4, entrada 5). Por lo tanto, puede decirse que la configuración *E/Z* del doble enlace en el bromuro de 3-aciloxialilo no tiene influencia sobre la diastereoselectividad de la reacción. Este resultado está de acuerdo con los trabajos de Lombardo y Trombini, y nos permite corroborar que existe un equilibrio metalotrópico entre las distintas especies de alilindio presentes en el medio de reacción (Esquema II.21).

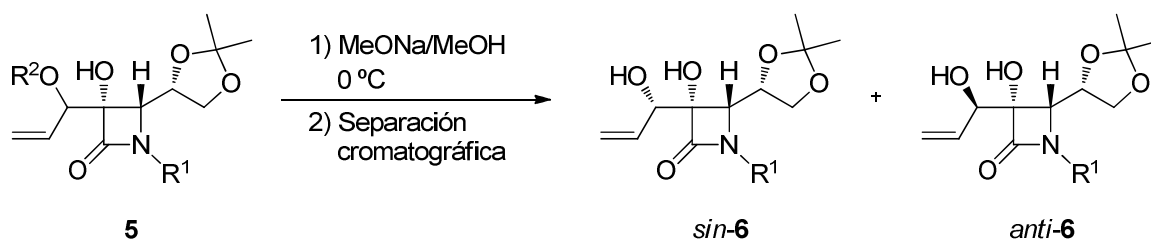
En el caso de las cetonas (-)-**1b** y (+)-**1c** se obtuvieron también los correspondientes benzoatos β -lactámicos **5e** y **5f** con una relación diastereomérica *sin/anti* superior a la observada en la reacción de acetoxialilación (Tabla II.4, entradas 6 y 7). Sin embargo, y en comparación con la cetona *N*-aril sustituida (+)-**1a**, la presencia de un sustituyente alifático en posición N1 provoca una disminución de la diastereoselectividad *sin/anti* en la reacción de benzoiloxialilación (Tabla II.4, entradas 6 y 7). Además, las mezclas de benzoatos diastereoméricos **5e** y **5f** fueron inseparables por cromatografía en columna en todas las condiciones ensayadas.

II.2.3. Síntesis de dioles β -lactámicos 6

Una vez sintetizados los productos de adición **5** decidimos abordar la desprotección del grupo acilo con el fin de acceder a los correspondientes dioles β -lactámicos. Inicialmente aplicamos las condiciones de desprotección usadas por Lombardo y Trombini, que consisten en el tratamiento del correspondiente éster con carbonato potásico en metanol. Sin embargo, en nuestro caso, se observó la formación de una mezcla compleja de reacción con descomposición del sustrato de partida. Basándonos en nuestra experiencia anterior, decidimos utilizar directamente metóxido sódico (1 eq.) en metanol a 0°C para conseguir la transesterificación sin apertura del anillo β -lactámico, la cual es fácilmente inducible con este reactivo a 25°C. Así, cuando se llevó a cabo la reacción de la β -lactama *sin*-(+)-**5a** en dichas condiciones, se observó la formación exclusiva del correspondiente diol *sin*-(+)-**6a**, con buen rendimiento, tras una hora de reacción (Esquema II.16). De manera análoga, el acetato *anti*-(+)-**5a** se transformó en idénticas condiciones en su correspondiente diol *anti*-(+)-**6a**, si bien en este caso el rendimiento obtenido fue notablemente inferior (Esquema II.16).



Esquema II.16

Tabla II.5. Desprotección de los ésteres alílicos **5b-f**^a

Entrada	Compuesto (<i>sin/anti</i>)	R ¹	R ²	t (h)	Productos	Rto. (%) ^b
1	5b (45 : 55)	Bn	Ac	1	<i>sin</i> -(-)- 6b / <i>anti</i> -(-)- 6b	37 : 45
2	5c (50 : 50)	propargilo	Ac	1	<i>sin</i> -(-)- 6c / <i>anti</i> -(-)- 6c	31 : 32
3	5d (79 : 21)	PMP	Bz	5.5	<i>sin</i> -(+)- 6a / <i>anti</i> -(+)- 6a	62 : 17
4	5e (70 : 30)	Bn	Bz	8.5	<i>sin</i> -(-)- 6b / <i>anti</i> -(-)- 6b	66 : 28
5	5f (65 : 35)	propargilo	Bz	7.5	<i>sin</i> -(-)- 6c / <i>anti</i> -(-)- 6c	24 : 14

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 1 eq. de base para los acetatos **5b** y **5c** y 2 eq. de base para los benzoatos **5d-f**. ^b Se expresa el rendimiento de cada isómero en producto aislado puro tras cromatografía, con datos analíticos y espectroscópicos correctos.

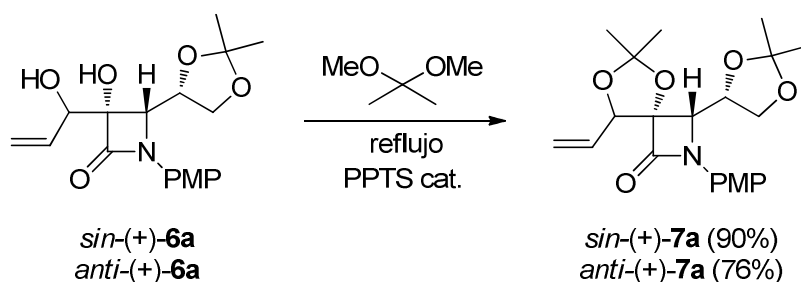
La reacción de transesterificación de las restantes mezclas inseparables de acetatos y benzoatos β-lactámicos **5b-f**, en las mismas condiciones, condujo a los correspondientes dioles β-lactámicos **6a-c** como mezcla de isómeros *sin/anti* en idéntica proporción a la inicial que, afortunadamente en estos casos, pudieron separarse por cromatografía en columna (Tabla II.5). Hay que destacar que la desprotección de los benzoatos requirió una cantidad adicional de base (1 eq. más) y tiempos de reacción más prolongados que los respectivos acetatos análogos. En general, se obtuvieron buenos rendimientos en la mayor parte de los casos.

Los dioles **6** resultantes de la reacción de aciloxialilación de azetidín-2,3-dionas y posterior desprotección son nuevas β-lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas altamente funcionalizadas con gran utilidad sintética potencial. Por ejemplo, estos sustratos podrían ser los precursores idóneos para la síntesis de productos no β-lactámicos de interés biológico tales como aminoazúcares, por combinación de la apertura del anillo β-lactámico con diferentes derivatizaciones sencillas del grupo acetónido (desprotección, ruptura oxidativa) o del doble enlace (ozonolisis, dihidroxilación).

II.2.4. Estructura y configuración de los ésteres **5** y los alcoholes alílicos **6**

La caracterización de todos los compuestos **5** y **6** sintetizados se ha realizado a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos, principalmente de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. La asignación de las señales correspondientes a los diferentes protones y carbonos se ha logrado por combinación de un cuidadoso análisis de los espectros monodimensionales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN y de los experimentos de correlación homonuclear ^1H - ^1H (COSY) y heteronuclear ^1H - ^{13}C (HMQC y HMBC).

La libertad de giro que posee la cadena alílica incorporada en la posición C3 del anillo β -lactámico en los productos **5** y **6** impide abordar la determinación de la configuración absoluta de los dos nuevos centros estereogénicos mediante experimentos de ^1H -RMN en condiciones de irradiación NOE. Por ello, nos planteamos transformar cada uno de los dioles *sin*-(+)-**6a** y *anti*-(+)-**6a** en los correspondientes bis-acetónidos *sin*-(+)-**7a** y *anti*-(+)-**7a**, por ser compuestos de estructura rígida adecuados para analizar sus espectros NOESY-1D. Cuando cada uno de los dioles **6a** se trató con 2,2-dimetoxipropano en presencia de cantidades catalíticas de *p*-toluenosulfonato de piridinio a reflujo, se obtuvieron los correspondientes productos *sin*-(+)-**7a** y *anti*-(+)-**7a** enantioméricamente puros y con excelentes rendimientos (Esquema II.17).



Esquema II.17

En efecto, la configuración del nuevo centro estereogénico C3' se ha podido establecer por experimentos NOESY-1D sobre los compuestos **7a**. En la Figura II.4 se han recogido los resultados más relevantes de las distintas irradiaciones realizadas. Así, la irradiación del protón H4 en el bis-acetónido *sin*-(+)-**7a** produjo un aumento de intensidad del 4% en la señal correspondiente al protón H3'. La irradiación del protón H3', en las mismas condiciones, provocó un aumento de la intensidad de la señal del protón H4 del mismo valor (4%) (Figura II.4). Esto está en concordancia con la disposición *sin* entre los protones

H4 y H3' para este compuesto, y en consecuencia para el diol *sin*-(+)-**6a**, acetato *sin*-(+)-**5a** y benzoato *sin*-**5d** del que procede (Tablas II.3 y II.4). Por ello, el compuesto *sin*-(+)-**7a** presenta configuración *S* en el centro estereogénico C3'. Por otro lado, cuando se irradió el protón H3' en el bis-acetónido *anti*-(+)-**7a** se observó un aumento de intensidad de tan sólo el 0.4% en la señal correspondiente al protón H4. Este valor nos ha permitido asignar una disposición *anti* entre H4 y H3' para este compuesto, y los correspondientes precursores de los que deriva. De esta forma, el compuesto *anti*-(+)-**7a** presenta configuración *R* en el centro estereogénico C3' (Figura II.4).

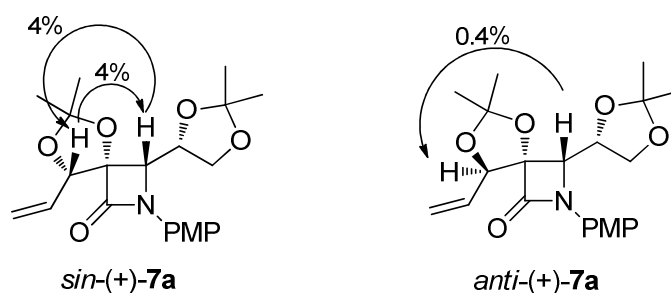


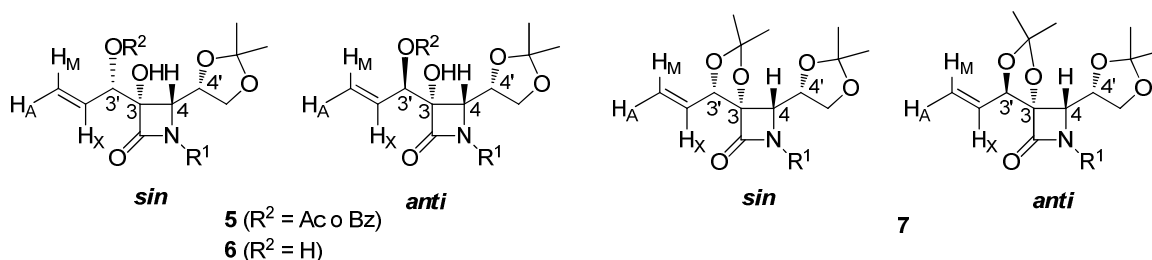
Figura II.4

La determinación de la configuración absoluta de los nuevos centros estereogénicos creados por reacción de aciloxialilación de los restantes productos **5b-c** y **5e-f**, y de los dioles β -lactámicos **6b-c**, se ha llevado a cabo por correlación de las características espectroscópicas de cada compuesto, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los experimentos NOESY-1D llevados a cabo en los bis-acetónidos *sin*-(+)-**7a** y *anti*-(+)-**7a** (Tablas II.6 y II.7).

En ^1H -RMN se observa que para todos los compuestos obtenidos (Tabla II.6), el protón olefínico $=\text{CH}_X$ del isómero *sin* aparece siempre más desapantallado que en el correspondiente isómero *anti*. El efecto opuesto se observa sobre el protón alílico H3', que aparece más desapantallado en el isómero *anti* que en el *sin* en todos los casos. De los dos protones olefínicos geminales (H_M y H_A), aparece más desapantallado el situado en *cis* respecto del carbono C3' (H_M) tanto en el isómero *sin* como en el *anti*, pero es una constante que la diferencia de desplazamiento químico entre ambos ($\Delta = \delta\text{H}_M - \delta\text{H}_A$) es siempre mayor en el isómero *anti*. Con la excepción de los bis-acetónidos **7a**, también se observa un desapantallamiento sistemático del protón H4 en los isómeros *sin*.

En ^{13}C -RMN se observa que, en los compuestos **5** y **6**, tanto C4 como el carbono olefínico $=\text{CH}$ del isómero *sin* aparecen siempre más desapantallados que en el correspondiente isómero *anti*. Por el contrario, C3' y el carbono olefínico terminal ($=\text{CH}_2$) están más apantallados en el isómero *sin* que en su epímero *anti*. Esta situación se invierte en el caso de los acetónidos **7a** probablemente como consecuencia de la falta de libertad conformacional del resto vinílico (Tabla II.7).

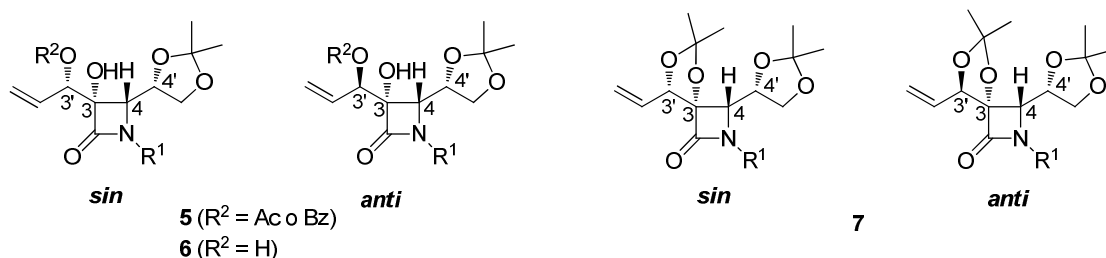
Tabla II.6. Valores representativos de desplazamiento químico (δ) en ^1H -RMN para los compuestos **5**, **6** y **7** (ppm)^a



Comp.	R ¹	R ²	<i>sin</i>					<i>anti</i>				
			$=\text{CH}_X$	$=\text{CH}_M$	$=\text{CH}_A$	H3'	H4	$=\text{CH}_X$	$=\text{CH}_M$	$=\text{CH}_A$	H3'	H4
5a	PMP	Ac	6.01	5.44	5.42	5.62	4.12	5.88	5.49	5.37	5.64	4.09
5d	PMP	Bz	6.11	5.51	5.47	5.51	4.28	6.03	5.61	5.44	5.84	4.21
6a	PMP	H	6.06	5.52	5.38	4.41	4.19	5.90	5.54	5.35	4.50	4.18
7a	PMP	–	5.94	5.49	5.33	4.61	3.99	5.86	5.43	5.39	4.90	4.20
5b	Bn	Ac	5.87	5.30	5.29	5.46	3.51	5.73	5.34	5.20	5.46	3.40
5e	Bn	Bz	6.03	5.43	5.34	5.76	3.62	5.90	5.47	5.27	5.77	3.56
6b	Bn	H	5.98	5.42	5.26	4.28	3.51	5.78	5.39	5.20	4.35	3.46
5c	propargilo	Ac	5.97	5.41	5.40	5.54	3.82	5.94	5.48	5.39	5.54	3.77
5f	propargilo	Bz	6.07	5.47	5.40	5.78	3.96	6.06	5.57	5.43	5.79	3.88
6c	propargilo	H	6.07	5.51	5.37	4.36	3.86	5.92	5.53	5.36	4.44	3.84

^a Desplazamientos químicos obtenidos a partir de los espectros de RMN a 200 o 300 MHz en CDCl_3 como disolvente.

Tabla II.7. Valores representativos de desplazamiento químico (δ) en ^{13}C -RMN para los compuestos **5**, **6** y **7** (ppm)^a



Comp.	R^1	R^2	<i>sin</i>					<i>anti</i>				
			$=\text{CH}_2$	$=\text{CH}$	$\text{C}3'$	$\text{C}3$	$\text{C}4$	$=\text{CH}_2$	$=\text{CH}$	$\text{C}3'$	$\text{C}3$	$\text{C}4$
5a	PMP	Ac	119.6	130.8	73.8	84.6	64.3	120.8	130.2	75.2	84.7	63.3
5d	PMP	Bz	119.6	130.9	74.1	84.7	64.3	121.1	130.3	75.6	84.7	63.6
6a	PMP	H	118.5	134.6	73.4	85.6	63.8	119.2	133.6	74.2	85.4	63.3
7a	PMP	–	122.0	131.1	81.7	90.5	63.2	120.4	132.6	79.0	89.9	64.9
5b	Bn	Ac	119.0	131.1	73.2	85.2	62.0	120.6	130.4	75.0	85.1	61.2
5e	Bn	Bz	119.2	131.1	73.7	85.5	62.5	120.6	130.5	75.5	85.5	61.3
6b	Bn	H	118.1	134.6	73.2	86.5	61.8	119.1	133.6	73.9	86.2	61.0
5c	propargilo	Ac	119.1	131.0	72.9	85.7	61.7	120.8	130.3	74.8	85.5	61.1
5f	propargilo	Bz	119.2	131.1	73.3	86.2	61.8	121.0	130.4	75.1	86.0	61.1
6c	propargilo	H	118.2	134.5	73.0	86.8	61.9	119.3	133.3	73.6	86.8	60.7

^a Desplazamientos químicos obtenidos a partir de los espectros de RMN a 50 o 75 MHz para ^{13}C en CDCl_3 como disolvente.

Como cabía esperar, en todas las reacciones de aciloxialilación existe un control total de la diastereoselectividad facial en la creación del nuevo centro carbinólico en posición C3 del anillo β -lactámico. Esto es consecuencia de la presencia del grupo quiral voluminoso situado en la posición C4 del anillo que, al bloquear una de las caras de la cetona proquiral, provoca el ataque del reactivo nucleófilo exclusivamente por la cara menos impedida (Figura II.5). Por ello, todos los compuestos **5**, **6** y **7** sintetizados presentan configuración *S* en dicho centro estereogénico. Además, este resultado está en consonancia con el resto de adiciones nucleófilas sobre azetidín-2,3-dionas **1** llevadas a cabo con anterioridad por nuestro grupo de trabajo (véase apartado I.4 en Capítulo I).

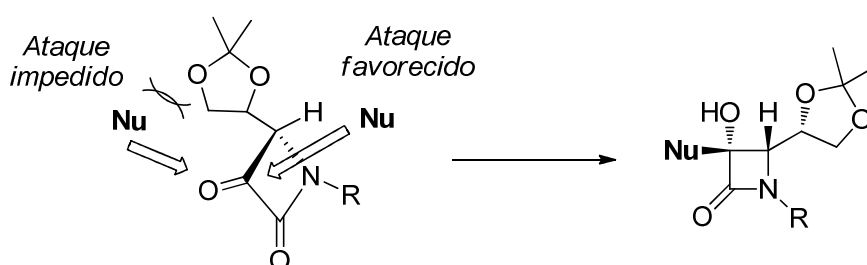


Figura II.5

Hasta ahora no ha sido posible proponer un modelo estereoquímico que justifique, por un lado, la formación preferente de los isómeros *sin*-**5** y, por otro lado, el aumento de la diastereoselectividad en la reacción de benzoiloxialilación. La relación de isómeros *sin/anti* debe estar altamente influenciada por efectos de tipo estérico del sustituyente acilo en el bromuro de 3-aciloxialilo utilizado. De este modo se justificarían unos mejores valores de relación *sin/anti* en los productos cuando la reacción se lleva a cabo con un sustituyente más voluminoso (sustituyente benzoílo) que cuando hay un grupo de menor tamaño (sustituyente acetilo).

II.3. PARTE EXPERIMENTAL

II.3.1. General

II.3.1.1. Disolventes, técnicas generales y reactivos

Disolventes

Los siguientes disolventes fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron directamente: acetona, dicloroetano, DMF anhidra sobre tamices, DMSO anhidro sobre tamices, isopropanol, metanol sobre tamices, *tert*-butanol. En particular, el tolueno, el acetonitrilo y la trietilamina se refluieron sobre hidruro cálcico y se destilaron antes de su utilización. El THF y el cloruro de metileno se obtuvieron directamente de un aparato Innovative Technology Pure Solvent (PS-MD-3).

Técnicas generales

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón empleando técnicas de Schlenk estándar. Las reacciones a alta temperatura se llevaron a cabo en tubo cerrado utilizando un bloque de aluminio para su calefacción. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice 60 Merck de 230-400 mesh y como eluyente el indicado en cada caso. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (cromatofolios de gel de sílice Merck-Kieselgel 60F-254), utilizando para su revelado luz UV ($\lambda = 254$ nm) y, según los casos, por revelado con disolución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol²⁷⁵ o disolución etanólica de vainillina.²⁷⁶

Reactivos

Los siguientes reactivos fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa:

Acetato de rodio (II), acetilacetato de cobre (II), ácido acético, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido bromoacético, ácido clorhídrico, ácido fenilfosfónico, ácido fórmico, ácido ftalimidoilacético, ácido *p*-metoxifenoxiacético, ácido 4-pentenoico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido *o*-yodobenzoico, acroleína, alcohol alílico, alcohol propargílico, alilamina, aliltrimetilsilano, *o*-anisidina, *p*-anisidina, ascorbato sódico, azida sódica, 1,2-bencenodimetanol, 1,4-bencenodimetanol, bencilamina, bencilisonitrilo, bicarbonato sódico, borohidruro sódico, 2-bromo-4-nitrofenol, bromuro de acetilo, bromuro de bencilo, bromuro de benzoílo, bromuro de propargilo, carbonato potásico, catalizador de Grubbs de primera generación, cianuro de *tert*-butildimetilsililo, cianuro de trimetilsililo, cinc, clorhidrato del glicinato de metilo, 5-cloroisatina, cloruro amónico, cloruro de acetoxiacetilo, cloruro de cinc, cloruro de *p*-clorofenoxiacetilo, cloruro de fenoxiacetilo, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de níquel (II) hexahidratado, cloruro de *p*-nitrobenzoílo, cloruro de oxalilo, cloruro de *tert*-butildimetilsililo, cloruro de tosilo, cloruro de trimetilsililo, cloruro del ácido cianúrico, cloruro sódico, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, diazoacetato de etilo, 1,2-di(bromometil)benceno, 1,4-di(clorometil)benceno, *N,N*-diisopropiletilamina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,2-dimetoxipropano, 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manitol, fenilacetato de metilo, fenilacetileno, fenol, hidróxido sódico, hidruro sódico, indio, isatina, isocianoacetato de

²⁷⁵ Procedimiento: Se disuelven 10 g de ácido fosfomolibdico hidratado en 200 ml de etanol.

²⁷⁶ Procedimiento: Se disuelven 2 g de vainillina en 150 ml de etanol y 10 ml de H₂SO₄ concentrado.

etilo, 2,6-lutidina, *p*-metilbenzaldehído, metóxido sódico, *p*-metoxifenilisonitrilo, nitrito sódico, *p*-nitroanilina, *o*-nitrofenol, *p*-nitrofenol, 5-nitroisatina, 4-nitro-2-yodofenol, peryodato sódico, propargilamina, sulfato de cobre (II) pentahidratado, sulfato magnésico anhidro, tamices moleculares de 4 Å, *terc*-butilisonitrilo, tetracloruro de hafnio, tetraisopropóxido de titanio, *p*-toluenosulfonato de piridinio, tosilhidracina, *p*-tosilmetilisonitrilo, 1,3,5-tri(bromometil)benceno, tricloruro de indio, tricloruro de hierro hexahidratado, triflato de escandio (III), trimetilsililazida, yodo, 2-yodo-4-nitrofenol, yoduro de cobre (I), yoduro de metilo.

Los cloruros de ftalimidoilacetilo y *p*-metoxifenilacetilo se prepararon a partir de sus correspondientes ácidos carboxílicos por reacción con cloruro de tionilo a reflujo y posterior destilación, siguiendo métodos descritos en la bibliografía.²⁷⁷

II.3.1.2. Técnicas instrumentales

Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de ¹H-RMN se han realizado en el CAI de RMN de la UCM con aparatos Bruker AC-200 (200 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker AMX-500 (500 MHz) y Bruker AMX-700 (700 MHz), a temperatura ambiente, utilizando las señales de los correspondientes disolventes CHCl₃ (7.27 ppm), acetona (2.09 ppm), MeOH (3.34 ppm) y DMSO (2.54 ppm) como referencias internas. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento en Hz. Los espectros de ¹³C-RMN se han realizado en el mismo aparato, usando como referencias internas el CDCl₃ (77.0 ppm), (CD₃)₂CO (30.6 ppm), CD₃OD (49.9 ppm) y (CD₃)₂SO (40.4 ppm) en su señal central. Los espectros realizados a alta temperatura se han registrado en un aparato Bruker Avance 300 (300 MHz) utilizando 1,1,2,2-tetracloroetano como disolvente (¹H, 5.94 ppm; ¹³C, 75.5 ppm). La temperatura alcanzada se indica para cada caso. La multiplicidad de las señales se expresa como sigue: singlete (s), singlete ancho (s_{ancho}), doblete (d), doblete ancho (d_{ancho}), triplete (t), cuádruplete (q), septuplete (sept), multiplete (m), doblete de dobletes (dd), doblete de dobletes ancho (dd_{ancho}), doblete de tripletes (dt), triplete de dobletes (td), cuádruplete de dobletes (qd), doblete de doblete de dobletes (ddd), doblete de doblete de tripletes (ddt).

Espectrometría de Masas. Los espectros de masas de impacto electrónico (EM-IE) y de alta resolución (HRMS-ESI) han sido realizados en el CENQUIOR (CSIC, Madrid) utilizando un equipo HP-5973 y un espectrómetro AGILENT 6520 Accurate-Mass QTOF LC/MS, respectivamente.

Espectroscopía de Infrarrojo. Los espectros de infrarrojo se han realizado en la UCM utilizando un espectrógrafo Bruker Tensor 27. Las bandas más significativas se indican en cm⁻¹.

Difracción de Rayos X. Los datos cristalográficos de Rayos X han sido obtenidos en el CAI de difracción de Rayos X de la UCM usando un difractómetro de monocristal Bruker Smart CCD (detector de área) utilizando la radiación Kα del molibdeno (λ=0.71073 Å).

Puntos de fusión. Los valores de punto de fusión se han determinado en un tubo capilar, en un aparato Gallenkamp y están sin corregir.

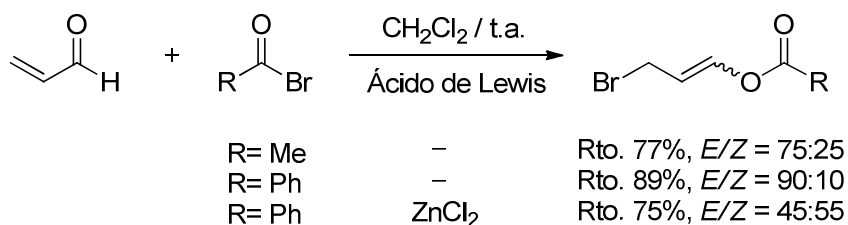
²⁷⁷ (a) Balenovic, K. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 1308. (b) Brown, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 104, 1325.

Microanálisis. Los análisis elementales han sido realizados en el servicio de Microanálisis del CENQUIOR (CSIC, Madrid).

Rotación óptica. Las medidas del poder rotatorio óptico se realizaron en la UCM con un polarímetro Perkin-Elmer 241, a temperatura ambiente, utilizando la banda característica del Na ($\lambda = 5890 \text{ \AA}$). La concentración se expresa en g/100ml y se indica entre paréntesis en cada caso, junto al disolvente utilizado.

II.3.2. Síntesis de bromuros de 3-aciloxialilo

El acetato y el benzoato de 3-bromopropenilo se prepararon como mezclas de sus correspondientes isómeros *Z/E*, por adición del correspondiente bromuro de ácido sobre acroleína a temperatura ambiente, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.²⁵² Adicionalmente, el benzoato de 3-bromopropenilo se preparó también en presencia de un catalizador ácido de Lewis (ZnCl_2), observando una disminución considerable del tiempo de reacción de 72 a 2 horas, así como una modificación de la estereoselectividad *Z/E* a favor del isómero *Z* (Esquema II.18).



Esquema II.18

II.3.3. Síntesis de 3-acetoxi- β -lactamas 3

Síntesis de iminas. Sobre una disolución de la correspondiente amina (10 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añade el MgSO_4 (17g) y una disolución del aldehído (10 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), y se agita durante 15 h. A continuación se filtra el MgSO_4 y se elimina el disolvente a vacío. Las iminas se utilizaron inmediatamente y sin purificación previa, suponiendo un rendimiento cuantitativo.

Reacción de Staudinger. Sobre una disolución de la correspondiente imina (10 mmol) y Et_3N (30 mmol) en CH_2Cl_2 (65 mL), enfriada a 0°C en atmósfera de argón, se añade gota a gota el cloruro de acetoxiacetilo (15 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se diluye con CH_2Cl_2 (40 mL), se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 10 mL) y salmuera (16 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

II.3.4. Síntesis de 3-hidroxi- β -lactamas 4

Sobre una disolución de la acetoxi- β -lactama **3** (5 mmol) enfriada a 0 °C en metanol (50 mL), se adiciona metóxido sódico sólido (5 mmol) en pequeñas porciones y a continuación se deja la mezcla de reacción a 0°C. Tras 30 minutos se añade agua (10 mL) y se elimina el metanol a vacío. La disolución resultante se extrae con AcOEt (3 x 10 mL), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El compuesto **4** obtenido se utiliza sin purificar en la siguiente etapa sintética.

II.3.5. Síntesis de azetidin-2,3-dionas 1

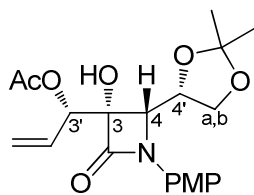
Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (3.2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4.7 mL), bajo atmósfera de argón a -78 °C, se añade dimetilsulfóxido (6.6 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (2.8 mL). Después de 30 minutos se añade una disolución de la 3-hidroxi- β -lactama **4** (2.7 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3.0 mL). Tras 1 hora de reacción se adiciona trietilamina (2.1 ml) y se permite a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente. La disolución así obtenida se lava con agua (2 x 10 mL), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

II.3.6. Procedimiento de síntesis de β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas 5 por reacción de aciloxialilación

Sobre una disolución de la azetidin-2,3-diona **1** (1.0 mmol) en THF (1.2 mL) se añade, con agitación, una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (6 mL) e indio metálico (2.0 mmol). Posteriormente, se adiciona en pequeñas porciones el correspondiente bromuro de 3-aciloxialilo (2.0 mmol) y se deja la mezcla, con agitación constante y a temperatura ambiente, hasta desaparición total del material de partida. A continuación se añade a la mezcla de reacción, enfriada a 0 °C, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrae con AcOEt (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL) y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

(+)-(3S,4S)-3-[(S)-1-Acetoxi-2-propenil]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-5a, y (+)-(3S,4S)-3-[(R)-1-Acetoxi-2-propenil]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-5a

A partir de 100 mg (0.34 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **5a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 55:45. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 10:1 – 7:1), se obtuvieron 48 mg (36%) del compuesto *sin*-(+)-**5a** y 40 mg (30%) del compuesto *anti*-(+)-**5a**.



Isómero ***sin*-(+)-5a (M)**, menos polar).

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +38.5$ (c 0.9, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.36 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 2.05 (3H, s, MeCO), 3.79 (3H, s, MeO), 3.81 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=6.6 Hz, Ha), 4.12 (1H, d, ³J=7.6 Hz, H4), 4.28 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=6.8 Hz, Hb), 4.44 (1H, q, ³J=6.9 Hz, H4'), 4.80 (1H, s_{ancho}, OH), 5.42 (1H, d, ³J=10.4 Hz, =CHH), 5.44 (1H, d, ³J=17.6 Hz, =CHH), 5.62 (1H, d, ³J=5.4 Hz, H3'), 6.01 (1H, ddd, ³J=17.3 Hz, ³J=10.8 Hz, ³J=5.4 Hz, =CH), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.58 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 20.8 (MeCO), 25.1 (Me), 26.6 (Me), 55.4 (MeO), 64.3 (C4), 66.8 (CH₂O), 73.8 (C3'), 76.5 (C4'), 84.6 (C3), 109.8 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.6 (=CH₂), 120.1 (2 CH_{Ar} PMP), 130.4 (C_{Ar} PMP), 130.8 (=CH), 156.9 (C_{Ar} PMP), 165.8 (NC=O), 169.3 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3332 (OH), 1751 (NC=O), 1729 (OC=O).

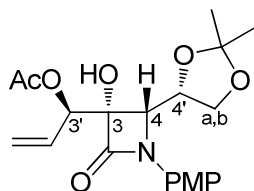
EM-IE (m/z) 391 (M⁺, 36), 149 ([PMP-N=C=O]⁺, 100).

Análisis elemental

C₂₀H₂₅NO₇

Calculado: C, 61.37; H, 6.44; N, 3.58

Encontrado: C, 61.69; H, 6.65; N, 3.42



Isómero ***anti*-(+)-5a (m)**, más polar).

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +60.3$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.35 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 2.14 (3H, s, MeCO), 3.78 (1H, dd, ²J=8.5 Hz, ³J=6.8 Hz, Ha), 3.80 (3H, s, MeO), 4.09 (1H, d, ³J=7.1 Hz, H4), 4.09 (1H, s_{ancho}, OH), 4.25 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.8 Hz, Hb), 4.43 (1H, q, ³J=6.8 Hz, H4'), 5.37 (1H, d, ³J=10.3 Hz, =CHH), 5.49 (1H, d, ³J=17.1 Hz, =CHH), 5.63 (1H, d, ³J=6.4 Hz, H3'), 5.87 (1H, ddd, ³J=17.0 Hz, ³J=10.6 Hz, ³J=6.4 Hz, =CH), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.56 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 20.9 (MeCO), 25.0 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 63.3 (C4), 66.7 (CH₂O), 75.2 (C3'), 76.6 (C4'), 84.7 (C3), 109.8 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.8 (=CH₂), 130.2 (C_{Ar} PMP), 130.3 (=CH), 156.8 (C_{Ar} PMP), 165.5 (NC=O), 170.1 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3356 (OH), 1748 (NC=O), 1730 (OC=O).

EM-IE (m/z) 391 (M⁺, 39), 149 ([PMP-N=C=O]⁺, 100).

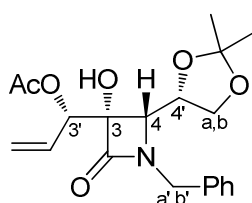
Análisis elementalC₂₀H₂₅NO₇

Calculado: C, 61.37; H, 6.44; N, 3.58

Encontrado: C, 61.59; H, 6.22; N, 3.73

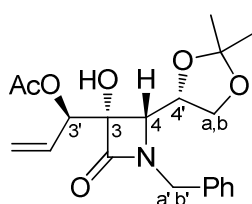
(3S,4S)-3-[(S)-1-Acetoxi-2-propenil]-1-bencil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, *sin*-5b, y (3S,4S)-3-[(R)-1-Acetoxi-2-propenil]-1-bencil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, *anti*-5b

A partir de 65 mg (0.24 mmol) de azetidin-2,3-diona (–)-**1b** se aisló el producto **5b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 45:55. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 6:1), se obtuvieron 48 mg (54%) de la mezcla inseparable de isómeros **5b**, como un aceite poco coloreado.

Isómero *sin*-**5b**.

¹H-RMN 1.35 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 1.96 (3H, s, MeCO), 3.51 (1H, d, (300 MHz, ³J=8.0 Hz, H4), 3.66 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=5.8 Hz, Ha), 4.11-4.18 (1H, m, Hb), 4.22 (1H, d, ²J=14.8 Hz, Ha'), 4.34-4.42 (1H, m, H4'), 4.84 (1H, d, ²J=14.7 Hz, Hb'), 5.29 (1H, d_{ancho}, ³J=10.7 Hz, =CHH), 5.30 (1H, d_{ancho}, ³J=17.4 Hz, =CHH), 5.46 (1H, d, ³J=5.5 Hz, H3'), 5.87 (1H, ddd, ³J=17.4 Hz, ³J=10.6 Hz, ³J=5.4 Hz, =CH), 7.33 (5H, s_{ancho}, 5 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN 20.7 (MeCO), 25.0 (Me), 26.5 (Me), 45.0 (CH₂N), 62.0 (C4), 66.7 (75 MHz, (CH₂O), 73.2 (C3'), 76.1 (C4'), 85.2 (C3), 109.8 (CMe₂), 119.0 (=CH₂), CDCl₃, 25°C) 127.8 (CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 131.1 (=CH), 135.3 (C_{Ar} Ph), 168.2 (NC=O), 169.1 (OC=O).

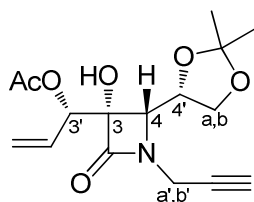
Isómero *anti*-**5b**.

¹H-RMN 1.35 (3H, s, Me), 1.40 (3H, s, Me), 2.00 (3H, s, MeCO), 3.40 (1H, d, (300 MHz, ³J=8.1 Hz, H4), 3.64 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=5.8 Hz, Ha), 4.11-4.18 (1H, m, Hb), 4.16 (1H, d, ²J=14.8 Hz, Ha'), 4.34-4.42 (1H, m, H4'), 4.83 (1H, d, ²J=14.5 Hz, Hb'), 5.20 (1H, d_{ancho}, ³J=10.4 Hz, =CHH), 5.34 (1H, d_{ancho}, ³J=17.0 Hz, =CHH), 5.46 (1H, d, ³J=7.0 Hz, H3'), 5.73 (1H, ddd, ³J=17.1 Hz, ³J=10.5 Hz, ³J=6.6 Hz, =CH), 7.32 (5H, s_{ancho}, 5 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN 20.8 (MeCO), 24.9 (Me), 26.5 (Me), 45.0 (CH₂N), 61.2 (C4), 66.6 (75 MHz, (CH₂O), 75.0 (C3'), 76.2 (C4'), 85.1 (C3), 109.8 (CMe₂), 120.6 (=CH₂), CDCl₃, 25°C) 127.8 (CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (2 CH_{Ar} Ph), 130.4 (=CH), 135.1 (C_{Ar} Ph), 168.0 (NC=O), 169.9 (OC=O).

(3*S*,4*S*)-3-[(*S*)-1-Acetoxi-2-propenil]-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-propargil-2-azetidinona, *sin*-5c, y (3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-1-Acetoxi-2-propenil]-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-propargil-2-azetidinona, *anti*-5c

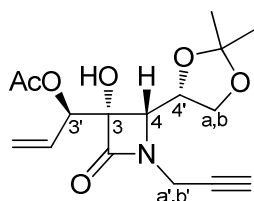
A partir de 62 mg (0.28 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1c** se aisló el producto **5c** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 50:50. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 7:1), se obtuvieron 65 mg (72%) de la mezcla inseparable de isómeros **5c**, como un aceite incoloro.



Isómero *sin*-**5c**.

¹H-RMN 1.35 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 2.14 (3H, s, MeCO), 2.29 (1H, t, ⁴*J*=2.5 Hz, ≡CH), 3.82 (1H, d, ³*J*=5.6 Hz, H₄), 3.85 (1H, dd, ²*J*=17.5 Hz, ⁴*J*=2.3 Hz, H_{a'}), 3.90 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=4.3 Hz, H_a), 4.17 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=6.9 Hz, H_b), 4.34-4.40 (1H, m, H_{4'}), 4.47 (1H, dd, ²*J*=17.6 Hz, ⁴*J*=2.5 Hz, H_{b'}), 5.40 (1H, dt, ³*J*=10.6 Hz, ⁴*J*=1.3 Hz, =CHH), 5.41 (1H, dt, ³*J*=17.1 Hz, ⁴*J*=1.2 Hz, =CHH), 5.54 (1H, dt, ³*J*=5.3 Hz, ⁴*J*=1.2 Hz, H_{3'}), 5.97 (1H, ddd, ³*J*=17.3 Hz, ³*J*=10.6 Hz, ³*J*=5.1 Hz, =CH).

¹³C-RMN 20.8 (MeCO), 25.0 (Me), 26.6 (Me), 30.5 (CH₂N), 61.7 (C₄), 66.5 (CH₂O), 72.5 (≡C), 72.9 (C_{3'}), 75.6 (≡CH), 76.5 (C_{4'}), 85.7 (C₃), 110.0 (CMe₂), 119.1 (=CH₂), 131.0 (=CH), 168.1 (NC=O), 169.1 (OC=O).



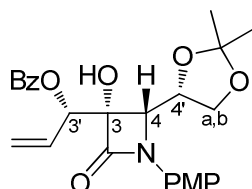
Isómero *anti*-**5c**.

¹H-RMN 1.36 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 2.15 (3H, s, MeCO), 2.26 (1H, t, ⁴*J*=2.5 Hz, ≡CH), 3.77 (1H, d, ³*J*=5.9 Hz, H₄), 3.85 (1H, dd, ²*J*=17.5 Hz, ⁴*J*=2.0 Hz, H_{a'}), 3.89 (1H, dd, ²*J*=8.9 Hz, ³*J*=4.3 Hz, H_a), 4.17 (1H, dd, ²*J*=9.2 Hz, ³*J*=6.9 Hz, H_b), 4.34-4.40 (1H, m, H_{4'}), 4.45 (1H, dd, ²*J*=17.6 Hz, ⁴*J*=2.5 Hz, H_{b'}), 5.39 (1H, dt, ³*J*=10.6 Hz, ⁴*J*=1.3 Hz, =CHH), 5.48 (1H, dt, ³*J*=17.1 Hz, ⁴*J*=1.1 Hz, =CHH), 5.55 (1H, dt, ³*J*=6.6 Hz, ⁴*J*=1.2 Hz, H_{3'}), 5.94 (1H, ddd, ³*J*=17.1 Hz, ³*J*=10.4 Hz, ³*J*=6.7 Hz, =CH).

¹³C-RMN 20.9 (MeCO), 24.9 (Me), 26.6 (Me), 30.4 (CH₂N), 61.1 (C₄), 66.4 (CH₂O), 72.4 (≡C), 74.8 (C_{3'}), 75.6 (≡CH), 76.4 (C_{4'}), 85.5 (C₃), 110.0 (CMe₂), 120.8 (=CH₂), 130.3 (=CH), 167.7 (NC=O), 169.9 (OC=O).

(3S,4S)-3-[(S)-1-Benzoiloxi-2-propenil]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-5d, y (3S,4S)-3-[(R)-1-Benzoiloxi-2-propenil]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-5d

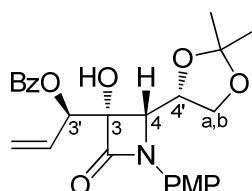
A partir de 300 mg (1.03 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **5d** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 79:21. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 5:1), se obtuvieron 313 mg (67%) de la mezcla inseparable de isómeros **5d**, como un aceite poco coloreado.



Isómero *sin*-5d.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.36 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 3.82 (3H, s, MeO), 3.82 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=7.1 Hz, Ha), 4.09 (1H, s_{ancho}, OH), 4.27 (1H, dd, ²J=9.3 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.28 (1H, d, ³J=6.6 Hz, H4), 4.47 (1H, q, ³J=6.7 Hz, H4'), 5.47 (1H, d, ³J=10.6 Hz, =CHH), 5.51 (1H, d, ³J=17.2 Hz, =CHH), 5.82-5.85 (1H, m, H3'), 6.11 (1H, ddd, ³J=17.3 Hz, ³J=10.7 Hz, ³J=5.2 Hz, =CH), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.34 (2H, t, ³J=7.8 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.54 (1H, t, ³J=8.2 Hz, CH_{Ar} Ph), 7.58 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.92 (2H, t, ³J=8.4 Hz, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.1 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 64.3 (C4), 66.8 (CH₂O), 74.1 (C3'), 76.6 (C4'), 84.7 (C3), 109.8 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 119.6 (=CH₂), 120.0 (2 CH_{Ar} PMP), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 129.1 (C_{Ar} Ph), 129.7 (2 CH_{Ar} Ph), 130.5 (C_{Ar} PMP), 130.9 (=CH), 133.3 (CH_{Ar} Ph), 156.8 (C_{Ar} PMP), 164.7 (NC=O), 166.3 (OC=O).



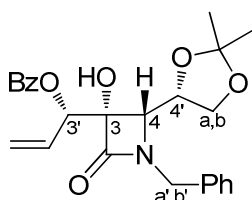
Isómero *anti*-5d.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.34 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 3.79 (1H, m, Ha), 3.80 (3H, s, MeO), 4.05 (1H, s_{ancho}, OH), 4.21 (1H, d, ³J=6.9 Hz, H4), 4.22 (1H, dd, ²J=8.4 Hz, ³J=6.8 Hz, Hb), 4.46 (1H, q, ³J=6.7 Hz, H4'), 5.44 (1H, d, ³J=10.4 Hz, =CHH), 5.61 (1H, d, ³J=17.0 Hz, =CHH), 5.82-5.85 (1H, m, H3'), 6.03 (1H, ddd, ³J=17.2 Hz, ³J=10.6 Hz, ³J=6.5 Hz, =CH), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.40 (2H, t, ³J=8.0 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.54 (1H, t, ³J=8.2 Hz, CH_{Ar} Ph), 7.58 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.98 (2H, t, ³J=8.5 Hz, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.0 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 66.3 (C4), 66.7 (CH₂O), 75.6 (C3'), 76.6 (C4'), 84.7 (C3), 109.8 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.0 (2 CH_{Ar} PMP), 121.1 (=CH₂), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 129.2 (C_{Ar} Ph), 129.8 (2 CH_{Ar} Ph), 130.3 (=CH), 130.5 (C_{Ar} PMP), 133.4 (CH_{Ar} Ph), 156.8 (C_{Ar} PMP), 165.6, 165.9 (NC=O, OC=O).

(3S,4S)-1-Bencil-3-[(S)-1-benzoiloxi-2-propenil]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, *sin*-5e, y (3S,4S)-1-Bencil-3-[(R)-1-benzoiloxi-2-propenil]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, *anti*-5e

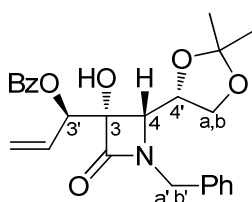
A partir de 66 mg (0.24 mmol) de azetidin-2,3-diona (–)-**1b** se aisló el producto **5e** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 70:30. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 6:1), se obtuvieron 67 mg (64%) de la mezcla inseparable de isómeros **5e**, como un aceite incoloro.



Isómero *sin*-5e.

¹H-RMN 1.35 (3H, s, Me), 1.39 (3H, s, Me), 3.61 (1H, d, ³J=7.1 Hz, H4), 3.65-3.69 (1H, m, Ha), 4.12 (1H, s_{ancho}, OH), 4.12-4.18 (1H, m, Hb), 4.23 (1H, d, ²J=14.8 Hz, Ha'), 4.39 (1H, q, ³J=6.5 Hz, H4'), 4.85 (1H, d, ²J=14.8 Hz, Hb'), 5.34 (1H, d, ³J=10.7 Hz, =CHH), 5.43 (1H, d, ³J=17.3 Hz, =CHH), 5.76 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3'), 6.03 (1H, ddd, ³J=17.2 Hz, ³J=10.7 Hz, ³J=5.3 Hz, =CH), 7.20-7.29 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.45 (2H, t, ³J=8.0 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.58 (1H, m, CH_{Ar} Ph), 7.96 (2H, d, ³J=7.3 Hz, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN 25.1 (Me), 26.5 (Me), 45.1 (CH₂N), 62.5 (C4), 66.7 (CH₂O), 73.7 (C3'), 76.1 (C4'), 85.5 (C3), 109.7 (CMe₂), 119.2 (=CH₂), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 128.5, 128.6, 128.8 (6 CH_{Ar} Ph), 129.4 (C_{Ar} Ph), 129.8 (2 CH_{Ar} Ph), 131.1 (=CH), 133.2 (CH_{Ar} Ph), 135.2 (C_{Ar} Ph), 164.8 (NC=O), 168.0 (OC=O).



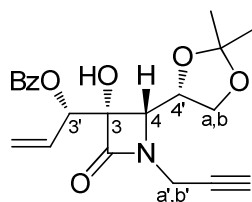
Isómero *anti*-5e.

¹H-RMN 1.35 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 3.56 (1H, d, ³J=7.1 Hz, H4), 3.65-3.69 (1H, m, Ha), 4.05 (1H, s_{ancho}, OH), 4.10 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=7.0 Hz, Hb), 4.18 (1H, d, ²J=15.1 Hz, Ha'), 4.39 (1H, q, ³J=6.5 Hz, H4'), 4.88 (1H, d, ²J=14.6 Hz, Hb'), 5.27 (1H, d, ³J=10.6 Hz, =CHH), 5.47 (1H, d, ³J=15.8 Hz, =CHH), 5.77 (1H, d, ³J=5.6 Hz, H3'), 5.89 (1H, ddd, ³J=17.0 Hz, ³J=10.5 Hz, ³J=6.4 Hz, =CH), 7.20-7.29 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.39 (2H, t, ³J=7.7 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.58 (1H, m, CH_{Ar} Ph), 8.01 (2H, d, ³J=7.4 Hz, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN 25.0 (Me), 26.5 (Me), 45.1 (CH₂N), 61.3 (C4), 66.6 (CH₂O), 75.5 (C3'), 76.2 (C4'), 85.5 (C3), 109.8 (CMe₂), 120.6 (=CH₂), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 128.4, 128.5, 129.0 (6 CH_{Ar} Ph), 129.5 (C_{Ar} Ph), 129.8 (2 CH_{Ar} Ph), 130.5 (=CH), 133.3 (CH_{Ar} Ph), 135.0 (C_{Ar} Ph), 165.7 (NC=O), 168.0 (OC=O).

(3*S*,4*S*)-3-[(*S*)-1-Benzoiloxi-2-propenil]-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-propargil-2-azetidinona, *sin*-2f, y (3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-1-Benzoiloxi-2-propenil]-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-propargil-2-azetidinona, *anti*-2f

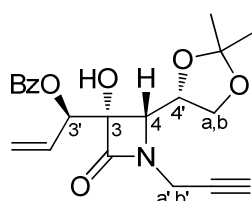
A partir de 48 mg (0.22 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1c** se aisló el producto **5f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 7:1), se obtuvieron 37 mg (45%) de la mezcla inseparable de isómeros **5f**, como un aceite poco coloreado.



Isómero *sin*-**5f**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.35 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 2.30 (1H, t, ⁴*J*=2.4 Hz, ≡CH), 3.89 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=4.9 Hz, Ha), 3.91 (1H, dd, ²*J*=17.6 Hz, ⁴*J*=2.5 Hz, Ha'), 3.96 (1H, d, ³*J*=6.3 Hz, H4), 4.18 (1H, dd, ²*J*=9.1 Hz, ³*J*=6.6 Hz, Hb), 4.37-4.43 (1H, m, H4'), 4.48 (1H, dd, ²*J*=17.6 Hz, ⁴*J*=2.5 Hz, Hb'), 5.40 (1H, d, ³*J*=10.6 Hz, =CHH), 5.47 (1H, d, ³*J*=17.3 Hz, =CHH), 5.78 (1H, dt, ³*J*=5.1 Hz, ³*J*=1.4 Hz, H3'), 6.07 (1H, ddd, ³*J*=17.2 Hz, ³*J*=10.7 Hz, ³*J*=5.1 Hz, =CH), 7.41-7.47 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.58 (1H, t, ³*J*=7.4 Hz, CH_{Ar} Ph), 8.07-8.13 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 24.9 (Me), 26.5 (Me), 30.5 (CH₂N), 61.8 (C4), 66.5 (CH₂O), 72.9 (≡C), 73.3 (C3'), 75.2 (≡CH), 76.5 (C4'), 86.2 (C3), 110.2 (CMe₂), 119.2 (=CH₂), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 129.4 (C_{Ar} Ph), 130.0 (2 CH_{Ar} Ph), 131.1 (=CH), 133.4 (CH_{Ar} Ph), 164.8 (NC=O), 167.7 (OC=O).



Isómero *anti*-**5f**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.34 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 2.07 (1H, t, ⁴*J*=2.5 Hz, ≡CH), 3.87 (1H, dd, ²*J*=17.4 Hz, ⁴*J*=2.6 Hz, Ha'), 3.88 (1H, d, ³*J*=6.4 Hz, H4), 3.90 (1H, dd, ²*J*=9.0 Hz, ³*J*=4.7 Hz, Ha), 4.15 (1H, dd, ²*J*=9.0 Hz, ³*J*=6.7 Hz, Hb), 4.37-4.43 (1H, m, H4'), 4.47 (1H, dd, ²*J*=17.6 Hz, ⁴*J*=2.5 Hz, Hb'), 5.43 (1H, d, ³*J*=10.4 Hz, =CHH), 5.57 (1H, d, ³*J*=17.1 Hz, =CHH), 5.79 (1H, dt, ³*J*=6.3 Hz, ³*J*=1.6 Hz, H3'), 6.06 (1H, ddd, ³*J*=17.1 Hz, ³*J*=10.4 Hz, ³*J*=6.6 Hz, =CH), 7.41-7.47 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.58 (1H, t, ³*J*=7.4 Hz, CH_{Ar} Ph), 8.07-8.13 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 24.9 (Me), 26.5 (Me), 30.4 (CH₂N), 61.1 (C4), 66.5 (CH₂O), 72.7 (≡C), 75.1, 75.3 (C3', ≡CH), 76.3 (C4'), 86.0 (C3), 110.2 (CMe₂), 121.0 (=CH₂), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 129.4 (C_{Ar} Ph), 130.0 (2 CH_{Ar} Ph), 130.4 (=CH), 133.4 (CH_{Ar} Ph), 165.7 (NC=O), 167.6 (OC=O).

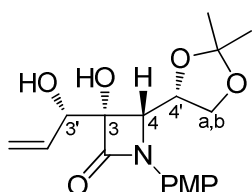
II.3.7. Procedimiento de síntesis de dioles β -lactámicos 6

Método A. Sobre una disolución de la correspondiente β -lactama 3-hidroxi-3-sustituida **5a-c** (0.11 mmol) en metanol (1.05 mL), enfriada a 0 °C, se añade en pequeñas porciones metóxido sódico sólido (0.11 mmol), y la mezcla de reacción se mantiene con agitación constante a dicha temperatura. Cuando desaparece el material de partida, se añade una disolución acuosa saturada de NaCl (0.21 mL) y se elimina el metanol por destilación a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt (4 x 5 mL), la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución de la correspondiente β -lactama 3-hidroxi-3-sustituida **5d-f** (0.67 mmol) en metanol (6.7 mL) enfriada a 0 °C, se añade en pequeñas porciones metóxido sódico sólido (1.34 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene con agitación constante a dicha temperatura. Cuando desaparece el material de partida, se añade una disolución acuosa saturada de NaCl (1.3 mL) y se elimina el metanol por destilación a presión reducida. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt (4 x 20 mL), la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

(+)-(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(S)-1-hidroxi-2-propenil]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-6a, y (+)-(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(R)-1-hidroxi-2-propenil]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-6a

Método A. A partir de 41 mg (0.11 mmol) del compuesto *sin*-(+)-**5a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 30 mg (82%) del diol *sin*-(+)-**6a**. A partir de 40 mg (0.10 mmol) del compuesto *anti*-(+)-**5a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 20 mg (56%) del diol *anti*-(+)-**6a**. **Método B.** A partir de 304 mg (0.34 mmol) de una mezcla de isómeros *sin/anti* **5d** en proporción 79:21, y tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 146 mg (62%) del compuesto *sin*-(+)-**6a** y 39 mg (17%) del compuesto *anti*-(+)-**6a**.



Isómero ***sin*-(+)-6a** (menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 143-145 °C.

$[\alpha]_D = + 59.2$ (c 1.0, CHCl₃).

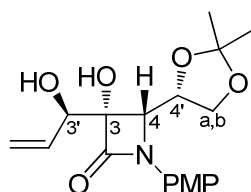
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.36 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 2.51 (1H, s_{ancho}, OH), 3.80 (3H, s, MeO), 3.84 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.7 Hz, Ha), 4.18 (1H, s_{ancho}, OH), 4.19 (1H, d, ³J=6.7 Hz, H4), 4.24 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.8 Hz, Hb), 4.41 (1H, d, ³J=6.7 Hz, H3'), 4.43 (1H, q, ³J=6.7 Hz, H4'), 5.38 (1H, d, ³J=10.6 Hz, =CHH), 5.52 (1H, d, ³J=17.2 Hz, =CHH), 6.05 (1H, ddd, ³J=17.2 Hz, ³J=10.7 Hz, ³J=5.3 Hz, =CH), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.56 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 25.1 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 63.8 (C4), 66.8 (CH₂O), 73.4 (C3'), (75 MHz, 76.6 (C4'), 85.6 (C3), 109.8 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (=CH₂), CDCl₃, 25°C) 120.2 (2 CH_{Ar} PMP), 130.5 (C_{Ar} PMP), 134.6 (=CH), 156.8 (C_{Ar} PMP), 167.1 (NC=O).

IR (KBr) 3317 (2 OH), 1726 (NC=O).

EM-IE (m/z) 349 (M⁺, 46), 149 ([PMP-N=C=O]⁺, 100).

Análisis elemental C₁₈H₂₃NO₆
 Calculado: C, 61.88; H, 6.64; N, 4.01
 Encontrado: C, 61.59; H, 6.72; N, 3.98



Isómero **anti-(+)-6a** (más polar).

Aceite incoloro.

[α]_D = + 74.3 (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN 1.36 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 2.57 (1H, s_{ancho}, OH), 3.80 (3H, s, MeO), 3.82 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.9 Hz, Ha), 4.05 (1H, s_{ancho}, OH), CDCl₃, 25°C) 4.17 (1H, d, ³J=6.4 Hz, H4), 4.22 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.8 Hz, Hb), 4.44 (1H, q, ³J=6.6 Hz, H4'), 4.50 (1H, d, ³J=4.9 Hz, H3'), 5.35 (1H, d, ³J=10.6 Hz, =CHH), 5.54 (1H, d, ³J=17.2 Hz, =CHH), 5.90 (1H, ddd, ³J=17.0 Hz, ³J=10.8 Hz, ³J=6.0 Hz, =CH), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.52 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 25.1 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 63.2 (C4), 66.8 (CH₂O), 73.2 (C3'), (75 MHz, 76.7 (C4'), 85.4 (C3), 109.8 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 119.2 (=CH₂), CDCl₃, 25°C) 120.1 (2 CH_{Ar} PMP), 130.4 (C_{Ar} PMP), 133.6 (=CH), 156.8 (C_{Ar} PMP), 167.2 (NC=O).

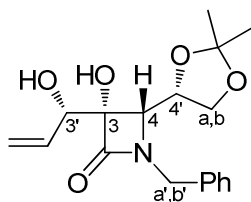
IR (CHCl₃) 3385 (2 OH), 1735 (NC=O).

EM-IE (m/z) 349 (M⁺, 45), 149 ([PMP-N=C=O]⁺, 100).

Análisis elemental C₁₈H₂₃NO₆
 Calculado: C, 61.88; H, 6.64; N, 4.01
 Encontrado: C, 61.65; H, 6.79; N, 4.11

(-)-(3S,4S)-1-Bencil-3-[(S)-1-hidroxi-2-propenil]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, *sin*-(-)-6b y (-)-(3S,4S)-1-Bencil-3-[(R)-1-hidroxi-2-propenil]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, *anti*-(-)-6b

Método A. A partir de 40 mg (0.11 mmol) de una mezcla de isómeros *sin/anti* **5b** en proporción 45:55, y tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 13 mg (37%) del compuesto *sin*-(-)-**6b** y 16 mg (45%) del compuesto *anti*-(-)-**6b**. **Método B.** A partir de 74 mg (0.17 mmol) de una mezcla de isómeros *sin/anti* **5e** en proporción 70:30, y tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 37 mg (66%) del compuesto *sin*-(-)-**6b** y 16 mg (28%) del compuesto *anti*-(-)-**6b**.



Isómero ***sin-(-)-6b*** (menos polar).

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -39.8$ (c 0.5, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.35 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 3.51 (1H, d, $^3J=6.4$ Hz, H4), 3.68 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=5.1$ Hz, Ha), 4.11 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=7.1$ Hz, Hb), 4.16 (1H, d, $^2J=14.9$ Hz, Ha'), 4.28 (1H, d_{ancho}, $^3J=5.1$ Hz, H3'), 4.34 (1H, td, $^3J=6.6$ Hz, $^3J=5.1$ Hz, H4'), 4.92 (1H, d, $^2J=14.7$ Hz, Hb'), 5.26 (1H, dt, $^3J=10.5$ Hz, $^2J=^4J=1.3$ Hz, =CHH), 5.42 (1H, dt, $^3J=17.3$ Hz, $^2J=^4J=1.4$ Hz, =CHH), 5.97 (1H, ddd, $^3J=17.2$ Hz, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=5.1$ Hz, =CH), 7.32 (5H, s_{ancho}, 5 CH_{Ar} Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3 , 25°C) 24.9 (Me), 26.4 (Me), 45.0 (CH_2N), 61.8 (C4), 66.5 (CH_2O), 73.2 (C3'), 75.6 (C4'), 86.5 (C3), 110.0 (CMe_2), 118.1 ($=\text{CH}_2$), 127.8 (CH_{Ar} Ph), 128.6, 128.7 (4 CH_{Ar} Ph), 134.6 ($=\text{CH}$), 135.1 (C_{Ar} Ph), 169.1 ($\text{NC}=\text{O}$).

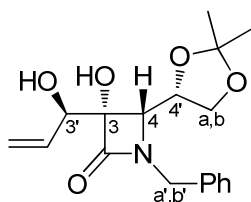
IR (CHCl_3) 3380 (2 OH), 1737 ($\text{NC}=\text{O}$).

Análisis elemental

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

Calculado: C, 64.85; H, 6.95; N, 4.20

Encontrado: C, 64.92; H, 6.79; N, 4.02



Isómero ***anti-(-)-6b*** (más polar).

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -15.5$ (c 0.8, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.35 (3H, s, Me), 1.42 (3H, s, Me), 3.46 (1H, d, $^3J=6.3$ Hz, H4), 3.68 (1H, dd, $^2J=8.9$ Hz, $^3J=5.2$ Hz, Ha), 4.11 (1H, dd, $^2J=9.0$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, Hb), 4.14 (1H, d, $^2J=14.4$ Hz, Ha'), 4.35 (1H, d, $^3J=5.6$ Hz, H3'), 4.35 (1H, q, $^3J=6.2$ Hz, H4'), 4.89 (1H, d, $^2J=14.6$ Hz, Hb'), 5.20 (1H, dt, $^3J=10.5$ Hz, $^2J=^4J=1.3$ Hz, =CHH), 5.39 (1H, dt, $^3J=17.1$ Hz, $^2J=^4J=1.5$ Hz, =CHH), 5.78 (1H, ddd, $^3J=17.1$ Hz, $^3J=10.5$ Hz, $^3J=5.9$ Hz, =CH), 7.32 (5H, s_{ancho}, 5 CH_{Ar} Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3 , 25°C) 24.9 (Me), 26.5 (Me), 45.0 (CH_2N), 61.0 (C4), 66.5 (CH_2O), 73.9 (C3'), 75.9 (C4'), 86.2 (C3), 109.9 (CMe_2), 119.1 ($=\text{CH}_2$), 127.8 (CH_{Ar} Ph), 128.6, 128.9 (4 CH_{Ar} Ph), 133.6 ($=\text{CH}$), 135.1 (C_{Ar} Ph), 169.0 ($\text{NC}=\text{O}$).

IR (CHCl_3) 3349 (2 OH), 1735 ($\text{NC}=\text{O}$).

Análisis elemental

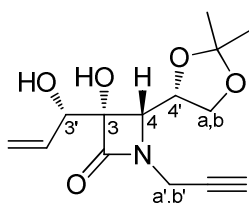
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

Calculado: C, 64.85; H, 6.95; N, 4.20

Encontrado: C, 64.69; H, 6.83; N, 3.98

(–)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*S*)-1-hidroxi-2-propenil]-3-hidroxi-1-propargil-2-azetidinona, *sin*-(–)-**6c** y (–)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-1-hidroxi-2-propenil]-3-hidroxi-1-propargil-2-azetidinona, *anti*-(–)-**6c**

Método A. A partir de 90 mg (0.28 mmol) de una mezcla de isómeros *sin/anti* **5c** en proporción 50:50, y tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 24 mg (31%) del compuesto *sin*-(–)-**6c** y 25 mg (32%) del compuesto *anti*-(–)-**6c**. **Método B.** A partir de 69 mg (0.18 mmol) de una mezcla de isómeros *sin/anti* **5f** en proporción 65:35, y tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 12 mg (24%) del compuesto *sin*-(–)-**6c** y 7 mg (14%) del compuesto *anti*-(–)-**6c**.



Isómero *sin*-(–)-**6c** (menos polar).

Aceite coloreado.

$[\alpha]_D = -23.8$ (c 1.3, CHCl₃).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.36 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 2.28 (1H, t, ⁴J=2.6 Hz, ≡CH), 2.51 (1H, s_{ancho}, OH), 3.86 (1H, d, ³J=5.4 Hz, H₄), 3.87 (1H, dd, ²J=17.6 Hz, ⁴J=2.4 Hz, Ha'), 3.96 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=4.4 Hz, Ha), 4.09 (1H, s_{ancho}, OH), 4.18 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=7.1 Hz, Hb), 4.36 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H_{3'}), 4.34-4.42 (1H, m, H_{4'}), 4.46 (1H, dd, ²J=17.6 Hz, ⁴J=2.7 Hz, Hb'), 5.37 (1H, dt, ³J=10.6 Hz, ²J=⁴J=1.3 Hz, =CHH), 5.51 (1H, dt, ³J=17.3 Hz, ²J=⁴J=1.5 Hz, =CHH), 6.07 (1H, ddd, ³J=17.2 Hz, ³J=10.6 Hz, ³J=5.0 Hz, =CH).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃, 25°C) 24.9 (Me), 26.5 (Me), 30.5 (CH₂N), 61.9 (C₄), 66.5 (CH₂O), 72.8 (≡C), 73.0 (C_{3'}), 75.2 (C_{4'}), 76.4 (≡CH), 86.8 (C₃), 110.2 (CMe₂), 118.2 (=CH₂), 134.5 (=CH), 168.8 (NC=O).

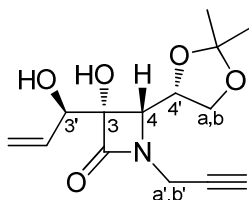
IR (CHCl₃) 3288 (2 OH), 1743 (NC=O).

Análisis elemental

C₁₄H₁₉NO₅

Calculado: C, 59.78; H, 6.81; N, 4.98

Encontrado: C, 59.91; H, 6.75; N, 4.79



Isómero *anti*-(–)-**6c** (más polar).

Aceite coloreado.

$[\alpha]_D = -8.8$ (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN 1.36 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 2.27 (1H, t, ⁴J=2.6 Hz, ≡CH), 2.65 (200 MHz, (1H, s_{ancho}, OH), 3.83 (1H, dd, ²J=17.6 Hz, ⁴J=2.4 Hz, Ha'), 3.83 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H4), 3.94 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=4.4 Hz, Ha), 4.14 (1H, s_{ancho}, OH), 4.17 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=6.8 Hz, Hb), 4.35-4.43 (1H, m, H4'), 4.44 (1H, d_{ancho}, ³J=5.4 Hz, H3'), 4.44 (1H, dd, ²J=17.6 Hz, ⁴J=2.7 Hz, Hb'), 5.36 (1H, dt, ³J=10.4 Hz, ²J=⁴J=1.3 Hz, =CHH), 5.53 (1H, dt, ³J=17.1 Hz, ²J=⁴J=1.5 Hz, =CHH), 5.92 (1H, ddd, ³J=17.1 Hz, ³J=10.5 Hz, ³J=5.6 Hz, =CH).

¹³C-RMN 24.9 (Me), 26.5 (Me), 30.4 (CH₂N), 60.7 (C4), 66.4 (CH₂O), 72.8 (≡C), (50 MHz, 73.6 (C3'), 75.1 (C4'), 76.2 (≡CH), 86.8 (C3), 110.3 (CMe₂), 119.3 (CDCl₃, 25°C) (=CH₂), 133.3 (=CH), 168.9 (NC=O).

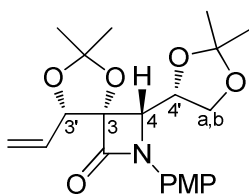
IR (CHCl₃) 3292 (2 OH), 1746 (NC=O).

Análisis elemental C₁₄H₁₉NO₅
 Calculado: C, 59.78; H, 6.81; N, 4.98
 Encontrado: C, 59.62; H, 6.99; N, 5.14

II.3.8. Procedimiento de síntesis de bis-acetónidos β-lactámicos 7

Sobre una disolución del correspondiente diol β-lactámico **6a** (0.13 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (4.5 mL), se añade *p*-toluenosulfonato de piridinio (0.03 mmol). La mezcla se calienta a reflujo hasta desaparición total del sustrato de partida. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Bis-acetónido β-lactámico *sin*-(+)-7a



A partir de 20 mg (0.06 mmol) del diol β-lactámico *sin*-(+)-**6a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 20 mg (90%) del compuesto *sin*-(+)-**7a** como un sólido blanco.

P.f. 147-149 °C.

[α]_D = + 64.4 (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN 1.34 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 1.54 (3H, s, Me), 1.65 (3H, s, Me), (300 MHz, 3.76 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=6.3 Hz, Ha), 3.79 (3H, s, MeO), 3.99 (1H, d, ³J=8.6 Hz, H4), 4.33 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=7.0 Hz, Hb), 4.44 (1H, dt, ³J=8.5 Hz, ³J=6.7 Hz, H4'), 4.61 (1H, d, ³J=8.1 Hz, H3'), 5.33 (1H, d, ³J=10.6 Hz, =CHH), 5.49 (1H, d, ³J=17.0 Hz, =CHH), 5.93 (1H, ddd, ³J=17.1 Hz, ³J=10.1 Hz, ³J=8.1 Hz, =CH), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.63 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 24.7 (Me), 26.1 (Me), 25.1 (Me), 27.7 (Me), 55.4 (MeO), 63.2 (C4), 66.6 (CH₂O), 77.1 (C4'), 81.7 (C3'), 90.5 (C3), 109.8 (CMe₂), 112.1 (CMe₂), (75 MHz, 113.9 (2 CH_{Ar} PMP), 119.6 (2 CH_{Ar} PMP), 122.0 (=CH₂), 130.7 (C_{Ar} PMP), 131.1 (=CH), 156.5 (C_{Ar} PMP), 164.7 (NC=O).

IR (KBr) 1754 (NC=O).

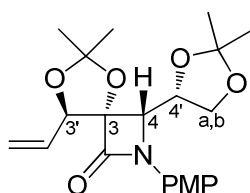
EM-IE (m/z) 389 (M^+ , 89), 149 ([PMP-N=C=O] $^+$, 100).

Análisis elemental $C_{21}H_{27}NO_6$

Calculado: C, 64.77; H, 6.99; N, 3.60

Encontrado: C, 64.59; H, 6.87; N, 3.49

Bis-acetónido β -lactámico *anti*-(+)-7a



A partir de 45 mg (0.13 mmol) del diol β -lactámico *anti*-(+)-6a, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 38 mg (76%) del compuesto *anti*-(+)-7a como un sólido blanco.

P.f. 98-100 °C.

$[\alpha]_D = +36.8$ (c 0.5, $CHCl_3$).

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C) 1.33 (3H, s, Me), 1.53 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me), 1.58 (3H, s, Me), 3.66 (1H, dd, $^2J=8.6$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, Ha), 3.80 (3H, s, MeO), 4.20 (1H, d, $^3J=8.6$ Hz, H4), 4.29 (1H, dd, $^2J=8.5$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, Hb), 4.38 (1H, dt, $^3J=8.6$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, H4'), 4.90 (1H, d, $^3J=7.1$ Hz, H3'), 5.39 (1H, d, $^3J=9.5$ Hz, =CHH), 5.43 (1H, d, $^3J=16.2$ Hz, =CHH), 5.86 (1H, ddd, $^3J=17.3$ Hz, $^3J=10.3$ Hz, $^3J=7.1$ Hz, =CH), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.65 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$, 25°C) 24.6 (Me), 25.1 (Me), 26.0 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 64.9 (C4), 67.1 (CH_2O), 77.0 (C4'), 79.0 (C3'), 89.9 (C3), 109.8 (CMe_2), 111.0 (CMe_2), 113.9 (2 CH_{Ar} PMP), 119.8 (2 CH_{Ar} PMP), 122.4 (=CH $_2$), 130.8 (C_{Ar} PMP), 132.6 (=CH), 156.5 (C_{Ar} PMP), 166.1 (NC=O).

IR (KBr) 1752 (NC=O).

EM-IE (m/z) 389 (M^+ , 93), 149 ([PMP-N=C=O] $^+$, 100).

Análisis elemental $C_{21}H_{27}NO_6$

Calculado: C, 64.77; H, 6.99; N, 3.60

Encontrado: C, 64.69; H, 7.01; N, 3.72

CAPÍTULO III

REACCIÓN MULTICOMPONENTE DE AZETIDIN-2,3-DIONAS CON ILUROS DE OXONIO CATALIZADA POR Rh(II)

III.1. ANTECEDENTES

III.1.1. Compuestos α -diazocarbonílicos

Los diazocompuestos son moléculas orgánicas nitrogenadas que contienen el grupo funcional diazo en su estructura ($>C=N^+=N^-$). Estos compuestos poseen una presencia limitada en la naturaleza, lo que da buena cuenta de su enorme reactividad. Así, este grupo funcional aparece exclusivamente en el aminoácido azaserina, con actividad en enfermedades autoinmunes y algunos tipos de cáncer, y en las familias de productos naturales marinos de la lomaiviticina y kinamicina, que son compuestos con actividad antibiótica (Figura III.1).²⁷⁸

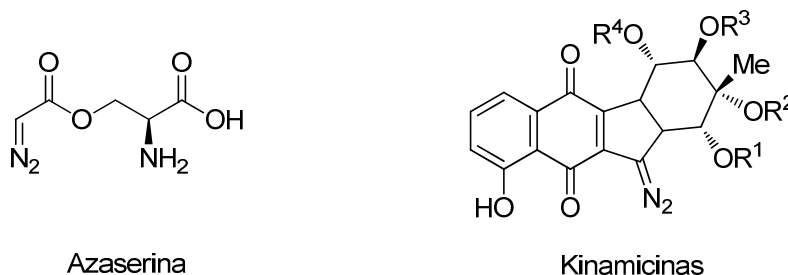


Figura III.1

Los diazocompuestos han atraído la atención de los químicos orgánicos debido, principalmente, a la gran variedad de reacciones químicas que pueden experimentar en diversas condiciones, por lo que son valiosos intermedios de síntesis. Por ejemplo, el diazometano²⁷⁹ es el compuesto más sencillo de esta familia y se ha utilizado con éxito en numerosos procesos de metilación y esterificación, cicloadiciones, expansiones de anillo o elongaciones de cadena. En la Figura III.2 se muestran las dos formas resonantes principales del

²⁷⁸ Para una revisión reciente sobre productos naturales que contienen un grupo diazo, véase: (a) Nawrat, C. C.; Moody, C. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1426. Para un trabajo que muestra la presencia del grupo funcional diazo en el aminoácido azaserina, véase: (b) Bartz, Q. R.; Elder, C. C.; Frohardt, R. P.; Fusari, S. A.; Haskell, T. H.; Johannessen, D.W.; Ryder, A. *Nature* **1954**, *173*, 72. Para un conjunto de trabajos que muestran la presencia del grupo funcional diazo en familias de productos naturales marinos, tales como la lomaiviticina y kinamicina, véase: (c) He, H.; Ding, W.-D.; Bernan, V. S.; Richardson, A. D.; Ireland, C. M.; Greenstein, M.; Ellestad, G. A.; Carter, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5362. (d) Mithani, S.; Weeratunga, G.; Taylor, N. J.; Dmitrienko, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2209. (e) Gould, S. J.; Tamayo, N.; Melville, C. R.; Cone, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2207. (f) Ito, S.; Matsuya, T.; Omura, S.; Otani, M.; Nakagawa, A.; Takeshima, H.; Iwai, Y.; Ohtani, M.; Hata, T. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 315.

²⁷⁹ (a) Stastna, E. *Synlett* **2007**, 2454. (b) *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, 2006.

diazometano, las cuales permiten comprender el carácter básico y nucleófilo de esta clase de compuestos.

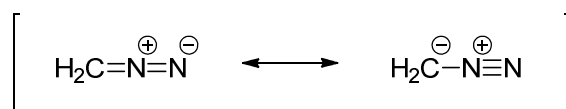


Figura III.2

La química de los diazocompuestos presenta una larga historia, a pesar de que, en ocasiones, su uso se ha limitado por el carácter explosivo de muchas de estas sustancias. Desde el descubrimiento del diazoacetato de etilo en 1883 por Curtius,²⁸⁰ se comenzaron a utilizar y preparar ampliamente los compuestos α -diazocarbonílicos,²⁸¹ ya que destacan por su mayor estabilidad respecto al resto de sus análogos alquílicos. Los métodos de síntesis más importantes de esta clase de compuestos se recogen en Esquema III.1, e incluyen la transferencia de grupo diazo (A),²⁸² diazotación (B),²⁸³ descomposición²⁸⁴ u oxidación²⁸⁵ de hidrazonas (C), transposición de *N*-alquil-*N*-nitrosocompuestos (D),²⁸⁶ fragmentación de triazenos 1-alquil-3-aril disustituídos (E)²⁸⁷ y modificación de otros diazocompuestos precursores (F).²⁸⁸ Además, hoy en día existen algunos diazocompuestos estables disponibles comercialmente.

²⁸⁰ Curtius, T. *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2230.

²⁸¹ Para una revisión sobre la química de compuestos α -diazocarbonílicos, véase: Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6577.; y referencias allí citadas.

²⁸² (a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 733. (b) Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, D. H. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1709.

²⁸³ (a) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2230. (b) Horning, E. C. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 3, Wiley, New York, 1955, p. 392.

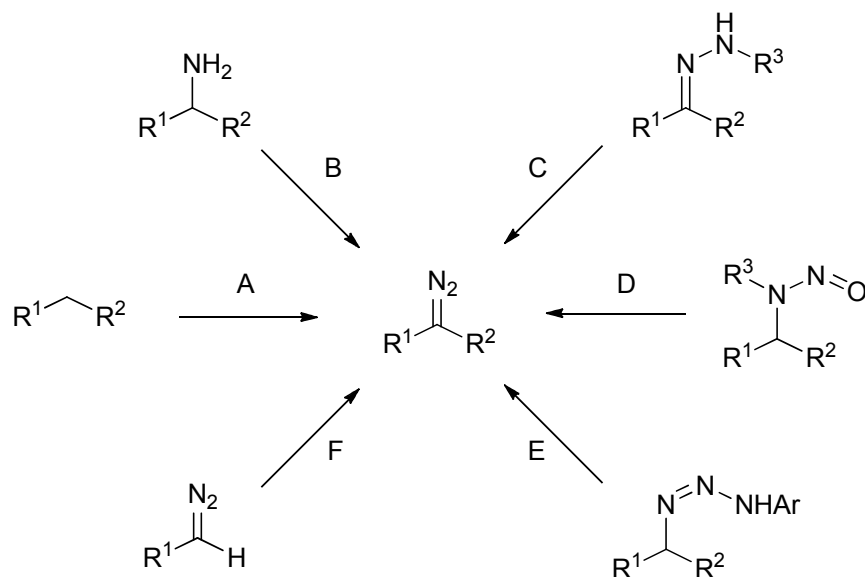
²⁸⁴ (a) Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735. (b) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.

²⁸⁵ (a) Holton, T. L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4725. (b) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12222.

²⁸⁶ De Boer, T. J.; Backer, H. J. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 4, Wiley, New York, 1963, pp. 250-253.

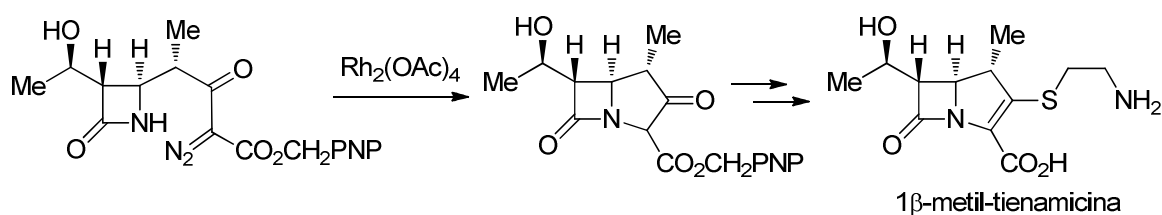
²⁸⁷ (a) Baumgarten, R. J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 484. (b) Schroen, M.; Bräse, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12186.

²⁸⁸ (a) Kink, J.; Regitz, M. *Synthesis* **1985**, 569. (b) Ye, T.; McKerver, M. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8007. (c) Zhao, Y.; Wang, J. *Synlett* **2005**, 2886. (d) Meyer, M. E.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Commun.* **2006**, 1316. (e) Liu, Y.; Zhang, Y.; Jee, N.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1605.

**Esquema III.1**

En cuanto a su reactividad,²⁸¹ los compuestos α -diazocarbonílicos son capaces de generar carbenos y especies carbenoides, por vía fotoquímica, térmica o en presencia de metales de transición, que pueden evolucionar posteriormente por inserción en enlaces X–H (X= C, O, N, S, Si, etc.), reacciones de ciclopropanación, formación de iluros, migraciones 1,2 y transposiciones de Wolff, entre otras.

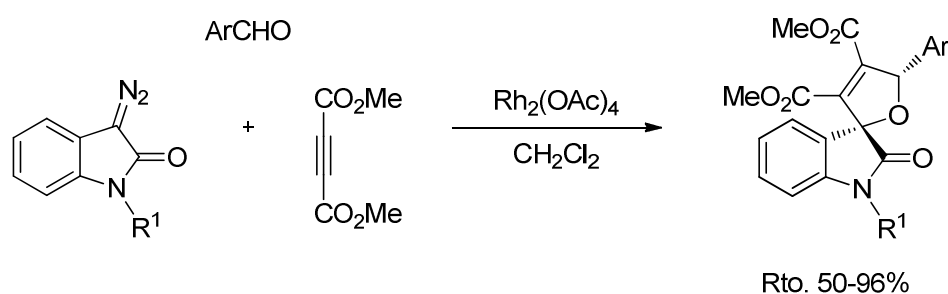
A modo de ejemplo, podemos destacar el protocolo de ciclación de diazoésteres β -lactámicos para dar lugar a estructuras de 1-metil-tienamicina mediante reacciones de inserción de carbenoides de rodio en el enlace N–H β -lactámico (Esquema III.2).²⁸⁹

**Esquema III.2**

²⁸⁹ Shih, D. H.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 587.

III.1.2. Reacciones multicomponente con compuestos α -diazocarbonílicos

En la última década se ha descrito la reactividad de los compuestos α -diazocarbonílicos en procesos multicomponente. Así, Muthusamy ha descrito la síntesis de híbridos furano-oxindol por reacción multicomponente diastereoselectiva entre α -diazoamidas derivadas de la isatina, diversos aldehídos aromáticos y acetilendicarboxilato de metilo como tercer componente (Esquema III.3).²⁹⁰ Los híbridos espirocíclicos se obtienen con buenos rendimientos a través de la formación de un iluro de carbonilo intermedio que se adiciona al correspondiente triple enlace.

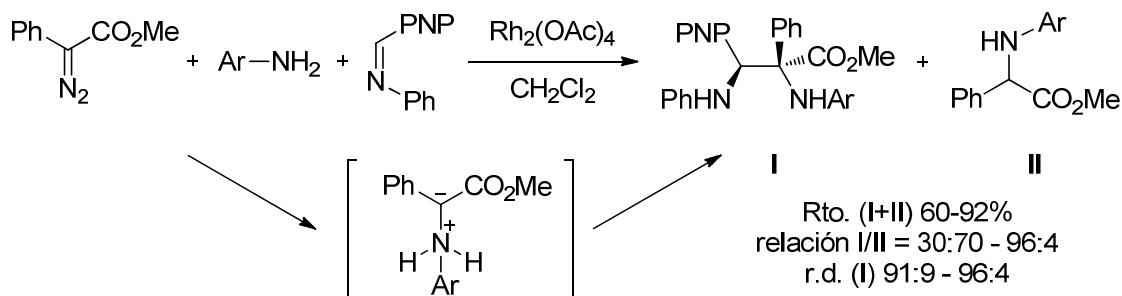


Esquema III.3

En general, la mayoría de los ejemplos conocidos hasta la fecha se deben al grupo de investigación de Hu. En el año 2003, este autor describió la reacción multicomponente entre el fenildiazoacetato de metilo, la imina derivada de anilina y *p*-nitrobenzaldehído y diferentes aminas aromáticas, catalizada por Rh(II), para dar 1,2-diaminas con elevada diastereoselectividad.²⁹¹ La reacción transcurre por captura del iluro de amonio intermedio por la correspondiente imina. Debido a que el iluro de amonio también puede evolucionar por migración 1,2 de hidrógeno, dando lugar a los productos de inserción en el enlace N–H, también obtuvieron los correspondientes α -aminoésteres como subproductos de reacción (Esquema III.4). Las mejores condiciones para dirigir la reacción hacia los productos multicomponente se obtuvieron utilizando anilinas con grupos electroattractores en gran exceso (6 eq.).

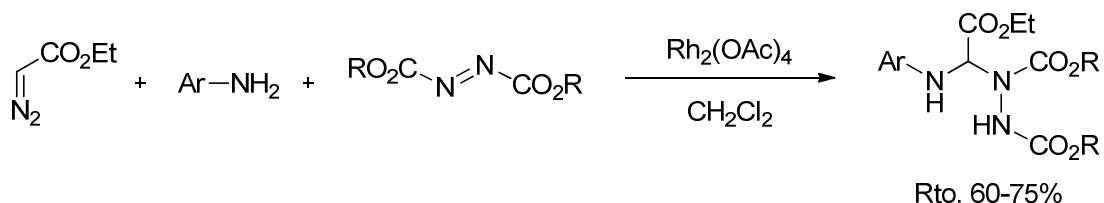
²⁹⁰ Muthusamy, S.; Gunanathan, C.; Nethaji, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5631.

²⁹¹ Wang, Y.; Zhu, Y.; Chen, Z.; Mi, A.; Hu, W.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3923.



Esquema III.4

La utilidad sintética de esta reacción se ha extendido en dos sentidos: sustitución del componente imínico por otros electrófilos (C=O, C=C, N=N) y utilización de otros tipos de iluros (oxonio, sulfonio). De hecho, al año siguiente se describió la reacción multicomponente de iluros de amonio con aldehídos aromáticos, obteniendo resultados muy similares a los observados con iminas.²⁹² También se ha estudiado el proceso multicomponente de adición de iluros de amonio a azodicarboxilatos, en presencia de acetato de rodio como catalizador.²⁹³ En este caso, la utilización de diazocompuestos no sustituidos en la posición α permite obtener los compuestos finales con buenos rendimientos y sin formación de los productos de inserción en el enlace N-H (Esquema III.5).



Esquema III.5

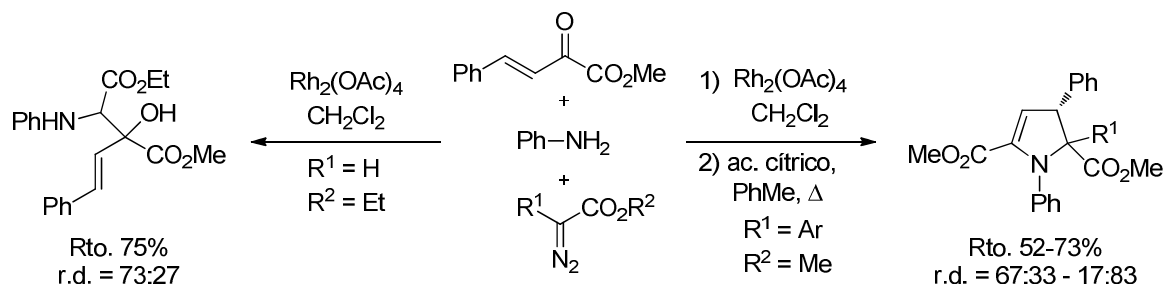
Más recientemente, se ha descrito la reacción multicomponente de cetonas α,β -insaturadas con iluros de amonio.²⁹⁴ Cuando el iluro se genera a partir de diazoacetato de etilo y anilina se observa la formación del producto de adición 1,2 al grupo carbonilo de la cetona α,β -insaturada. Por el contrario, los iluros procedentes de diazocompuestos α -aril sustituidos dan la adición nucleófila conjugada. La β -aminocetona resultante no se aísla, y experimenta un proceso de ciclación intramolecular a las correspondientes hidroxipirrolidinas. Finalmente, el tratamiento de éstas con ácido cítrico provoca su deshidratación, dando lugar

²⁹² Wang, Y.; Chen, Z.; Mi, A.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2004**, 2486.

²⁹³ Huang, H.; Wang, Y.; Chen, Z.; Hu, W. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 531.

²⁹⁴ (a) Zhu, Y.; Zhai, C.; Yang, L.; Hu, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6, 1113. (b) Zhu, Y.; Zhai, C.; Yue, Y.; Yang, L.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2009**, 1362.

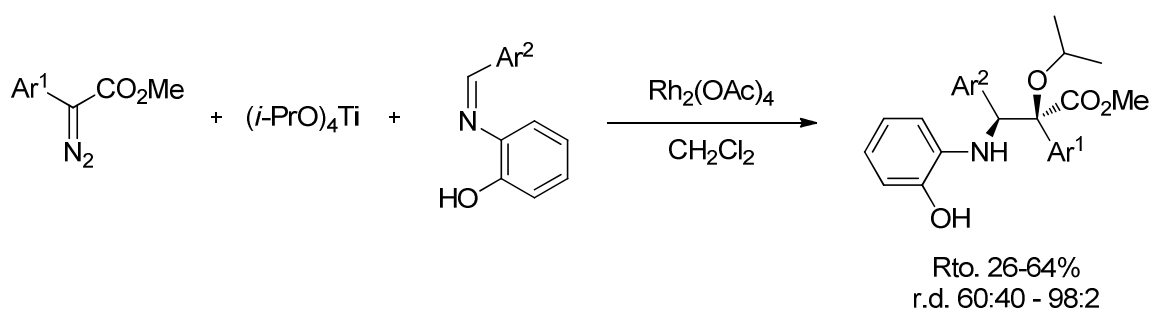
a dihidropirroles con buenos rendimientos y moderada diastereoselectividad (Esquema III.6).



Esquema III.6

En un intento de extender esta metodología a azodicarboxilatos y tioles, Hu observó la formación de los productos multicomponente esperados utilizando fenildiazoacetato de metilo, si bien es el único ejemplo desarrollado hasta la fecha utilizando iluros de sulfonio.²⁹⁵

La combinación de los iluros de oxonio o amonio con iminas,²⁹⁶ aldehídos²⁹⁷ o distintos aceptores de Michael,²⁹⁸ es la que ha dado lugar a un mayor número de reacciones multicomponente. Un ejemplo interesante es la formación de iluros de oxonio a partir de tetraisopropóxido de titanio en sustitución del isopropanol (Esquema III.7).²⁹⁹ La ventaja principal del derivado de titanio frente al alcohol es que se evita la formación de los productos de inserción en el enlace O–H, los cuales suelen aparecer en cantidades apreciables acompañando a los α -alcoxi- β -aminoésteres mayoritarios.



Esquema III.7

²⁹⁵ Huang, H.; Hu, W. *Synlett* **2007**, 1314.

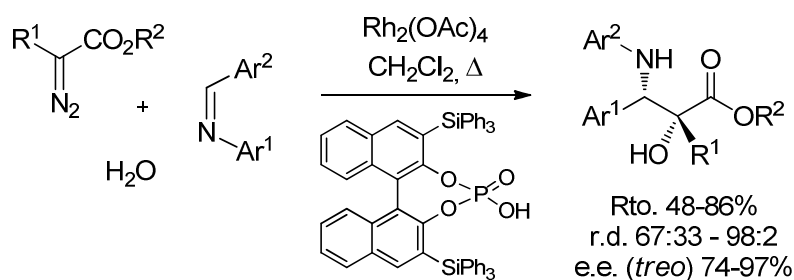
²⁹⁶ (a) Guo, Z.; Shi, T.; Jiang, J.; Yang, L.; Hu, W. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5028. (b) Huang, H.; Guo, X.; Hu, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1337.

²⁹⁷ Han, X.; Jiang, L.; Tang, M.; Hu, W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3839.

²⁹⁸ Han, X.; Gan, M.; Qui, H.; Ji, J.; Zhang, X.; Jiang, L.; Hu, W. *Synlett* **2011**, 1717.

²⁹⁹ Zhang, X.; Zhang, N.; Guo, X.; Yang, L.; Hu, W. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8277.

Más recientemente, el grupo de Hu y col. ha prestado especial atención al desarrollo de MCRs de iminas,³⁰⁰ aldehídos³⁰¹ o cetonas α,β -insaturadas³⁰² con iluros de amonio y oxonio en su versión enantioselectiva. Por ejemplo, en el Esquema III.8 se muestra la síntesis de α -hidroxi- β -aminoésteres, con elevados excesos enantioméricos, por reacción de iminas con iluros de oxonio generados a partir de compuestos α -diazocarbonílicos y agua.^{300b} Estos iluros resultan ser mucho más reactivos, por lo que no es fácil controlar la selectividad de la reacción. Los autores han observado que la combinación de acetato de rodio como catalizador y de un ácido fosfórico quiral derivado del BINOL induce excesos enantioméricos de hasta el 97%, con diastereoselectividades y rendimientos de buenos a excelentes. El origen de la enantioselectividad se podría explicar por activación de la imina por parte del ácido de Brønsted, así como por una coordinación remota del protón del iluro de oxonio con un átomo de oxígeno (P=O) del co-catalizador.



Esquema III.8

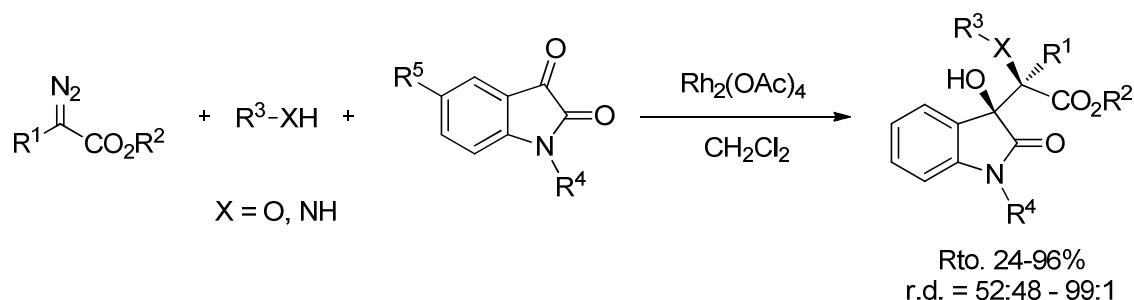
A pesar del éxito conseguido con aldehídos y aldiminas, no se han descrito ejemplos de estas reacciones multicomponente con iluros de oxonio y amonio en cetonas. De hecho, los productos de reacción presentarían centros estereogénicos cuaternarios, por lo que serían procesos muy interesantes. Desafortunadamente, tan sólo los α -cetoésteres y las α -cetoamidas presentan

³⁰⁰ (a) Xu, X.; Qian, Y.; Yang, L.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2011**, 797. (b) Quian, Y.; Jing, C.; Shi, T.; Ji, J.; Tang, M.; Zhou, J.; Zhai, C.; Hu, W. *ChemCatChem* **2011**, 3, 653. (c) Zhou, J.; Xu, X.; Hu, W. *Org. Synth.* **2011**, 88, 418. (d) Hu, W.; Xu, X.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.; Hu, J.; Yang, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7782. (e) Xu, X.; Zhou, J.; Yang, L.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2008**, 6564.

³⁰¹ Zhang, X.; Huang, H.; Guo, X.; Guan, X.; Yang, L.; Hu, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6647.

³⁰² Guan, X.-Y.; Yang, L.-P.; Hu, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2190.

grupos carbonilo lo suficientemente activados para dar buenos resultados.³⁰³ Por ejemplo, se ha logrado capturar iluros de oxonio y amonio con isatinas, dando lugar a los correspondientes productos de adición nucleófila con buenos rendimientos y elevada diastereoselectividad en la mayoría de los casos.^{303c} Es interesante observar que se forman dos centros estereogénicos cuaternarios adyacentes en un único paso de reacción (Esquema III.9).



Esquema III.9

En la mayor parte de estas reacciones se utiliza $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ como catalizador y en muy baja cantidad (1-5% molar), lográndose una elevada eficiencia, aunque también hay procesos multicomponente de este tipo catalizados por derivados de cobre como $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ o $\text{CuPF}_6(\text{CH}_3\text{CN})$.³⁰⁴ Muy recientemente, se ha descrito la utilización de InBr_3 como catalizador de la adición nucleófila de iluros de oxonio a compuestos carbonílicos, si bien se utiliza en mayor exceso (20% molar) que $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.³⁰⁵

La utilidad de esta reacción se refleja en sus diferentes aplicaciones tales como la síntesis de heterociclos,³⁰⁶ de α -cetoésteres³⁰⁷ o la preparación de isoserinas (α -hidroxi- β -aminoácidos).³⁰⁸ En el Esquema III.10 se recoge un ejemplo reciente de la síntesis de 1,2-dihidroisoquinolinas funcionalizadas, utilizando el sistema $\text{Rh}(\text{II})/\text{Ag}(\text{I})$ como catalizador, mediante un proceso

³⁰³ (a) Ji, J.; Zhang, X.; Zhu, Y.; Qian, Y.; Zhou, J.; Yang, L.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5821. (b) Guo, X.; Yue, Y.; Hu, G.; Zhou, J.; Zhao, Y.; Yang, L.; Hu, W. *Synlett* **2009**, 2109. (c) Guo, X.; Huang, H.; Yang, L.; Hu, W. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4721.

³⁰⁴ (a) Zhu, Y.; Zhai, C.; Yang, L.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2010**, 2865. (b) Yue, Y.; Guo, X.; Chen, Z.; Yang, L.; Hu, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6862.

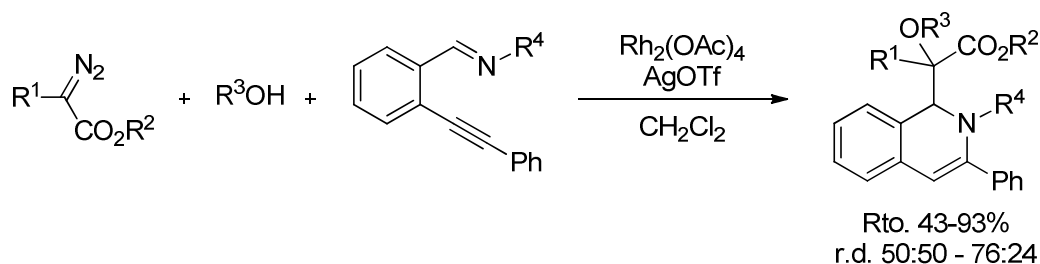
³⁰⁵ Ji, J.; Zhang, X.; Jiang, L.; Hu, W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 182.

³⁰⁶ Para una síntesis reciente de pirrolidinas sustituidas, véase: (a) Zhang, X.; Ji, J.; Zhu, Y.; Jing, C.; Li, M.; Hu, W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2133. Para una síntesis de furanos sustituidos, véase: (b) Xu, X.; Han, X.; Yang, L.; Hu, W. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12604.

³⁰⁷ Guo, Z.; Huang, H.; Fu, Q.; Hu, W. *Synlett* **2006**, 2486.

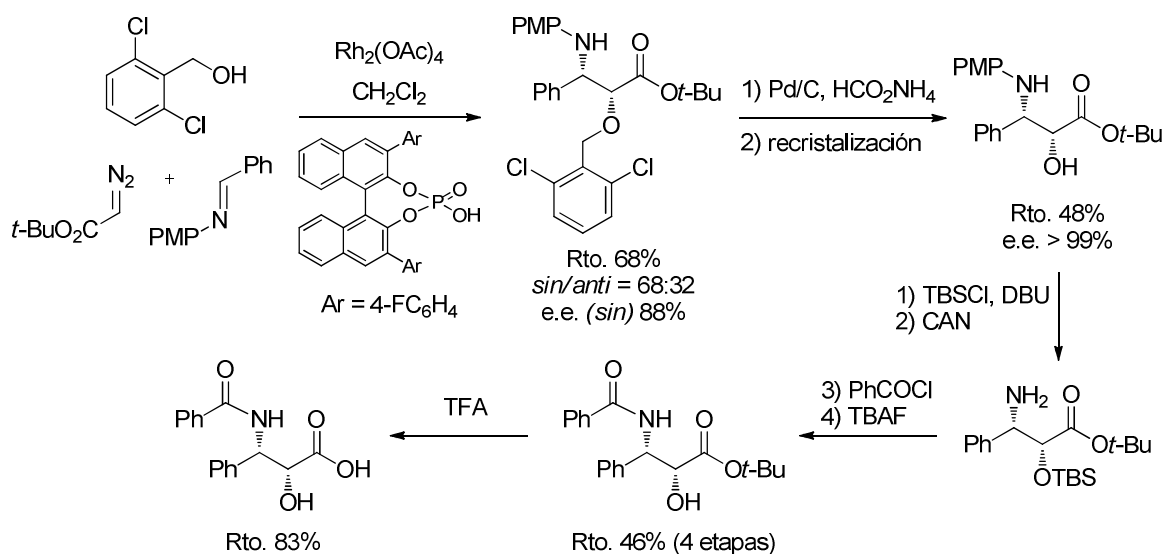
³⁰⁸ Qian, Y.; Xu, X.; Jiang, L.; Prajapati, D.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7483.

multicomponente/tándem entre α -alquinilimas aromáticas, alcoholes (o agua) y compuestos α -diazocarbonílicos.³⁰⁹ El catalizador de rodio genera la especie carbenoide inicial, que evoluciona al correspondiente iluro de oxonio seguido de adición nucleófila a la imina. Por su parte, el derivado de plata promueve la reacción de *N*-ciclación sobre el triple enlace. Aunque las 1,2-dihidroisoquinolinas se obtuvieron con rendimientos de moderados a excelentes, los valores de diastereoselectividad fueron relativamente bajos.



Esquema III.10

Por último, otra aplicación interesante es la síntesis de la cadena lateral del Taxol, que se inicia con una MCR enantioselectiva entre diazoacetato de *tert*-butilo, un alcohol bencílico y la aldimida adecuada. Desde el aducto obtenido, por reacciones posteriores de protección/desprotección de los grupos amino e hidroxilo, *N*-benzoylación e hidrólisis del grupo éster, se obtuvo el fragmento deseado, el ácido (2*R*,3*S*)-3-aminobenzoil-3-fenil-2-hidroxipropanoico (Esquema III.11).³⁰⁸

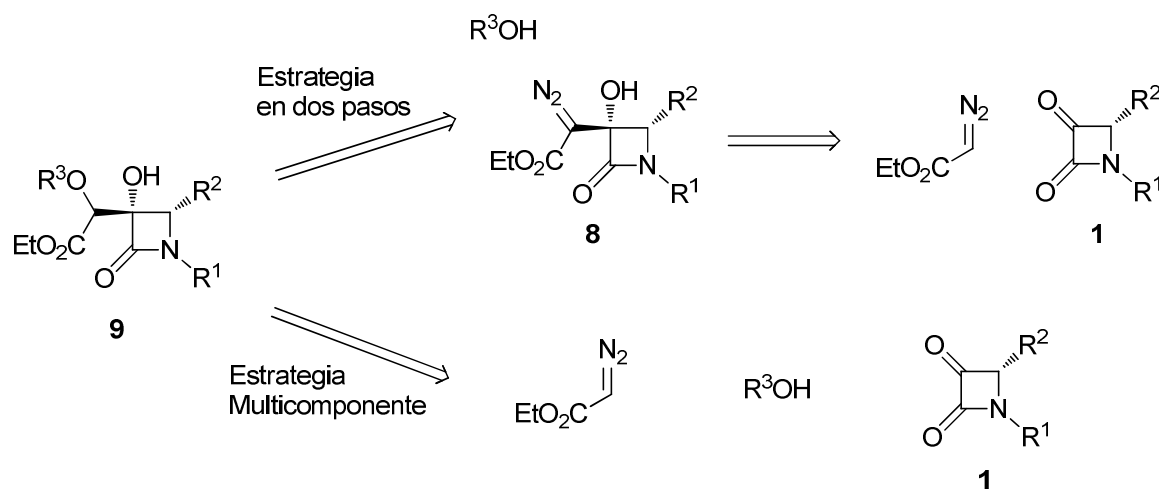


Esquema III.11

³⁰⁹ Guo, Z.; Cai, M.; Jiang, J.; Yang, L.; Hu, W. *Org. Lett.* **2010**, 12, 652.

III.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

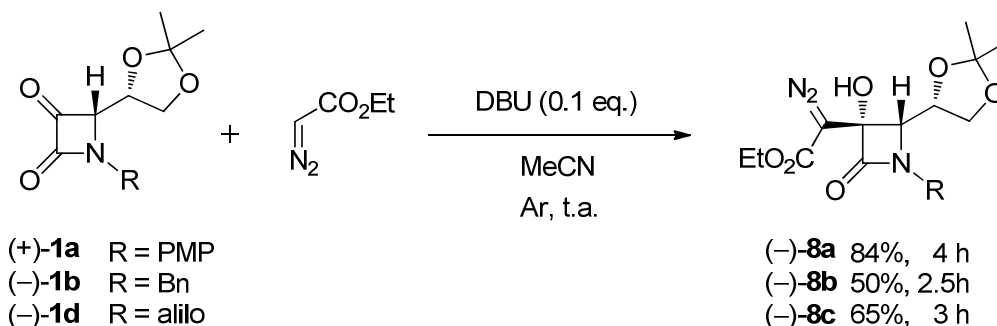
Continuando con nuestro interés en la preparación de nuevas β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas altamente funcionalizadas a partir de α -oxo- β -lactamas, nos propusimos como uno de nuestros objetivos en el presente capítulo la síntesis asimétrica de los compuestos **9** que, al contener dos centros estereogénicos contiguos, resultan ser β -lactamas estructuralmente muy interesantes (Esquema III.12). Inicialmente, pensamos en una estrategia sintética en dos pasos utilizando las diazo- β -lactamas **8** intermedias, las cuales darían lugar a los productos **9** deseados por reacción de inserción intermolecular con alcoholes. A su vez, las diazo- β -lactamas **8** se podrían preparar fácilmente a partir de las azetidin-2,3-dionas **1** por reacción de adición nucleófila de diazoacetato de etilo (Esquema III.12). Sin embargo, dados los buenos resultados descritos en los últimos años por Hu, pensamos que sería conveniente intentar una estrategia sintética multicomponente para acceder a las β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas **9** en un solo paso de reacción.



Esquema III.12

III.2.1. Reacción de adición de diazoacetato de etilo sobre azetidin-2,3-dionas **1**

En primer lugar, nos propusimos el estudio de la reacción de adición nucleófila del diazoacetato de etilo a las azetidin-2,3-dionas **1**, aprovechando la acidez del hidrógeno en posición α del grupo carbonilo en dicho reactivo. De acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía para la reacción de adición de tipo aldólico del diazoacetato de etilo a aldehídos,³¹⁰ se eligió utilizar cantidades catalíticas de DBU (0.1 eq.) como base y acetonitrilo como disolvente. Como sustratos se seleccionaron las cetonas (+)-**1a**, (-)-**1b** y (-)-**1d** enantioméricamente puras. De esta forma, y tras pocas horas de reacción a temperatura ambiente, se obtuvieron los correspondientes productos de adición **8a-c** con buenos rendimientos y control total de la diastereoselectividad en C3 (Esquema III.13). Es importante destacar que, en estas condiciones de reacción, no se detectó epimerización de las cetonas de partida en la posición C4 del anillo de 2-azetidinona, a pesar de la presencia de base en el medio. Las diazo- β -lactamas **8** resultaron ser compuestos relativamente inestables, observándose su descomposición a temperatura ambiente tras ser almacenadas varios días.

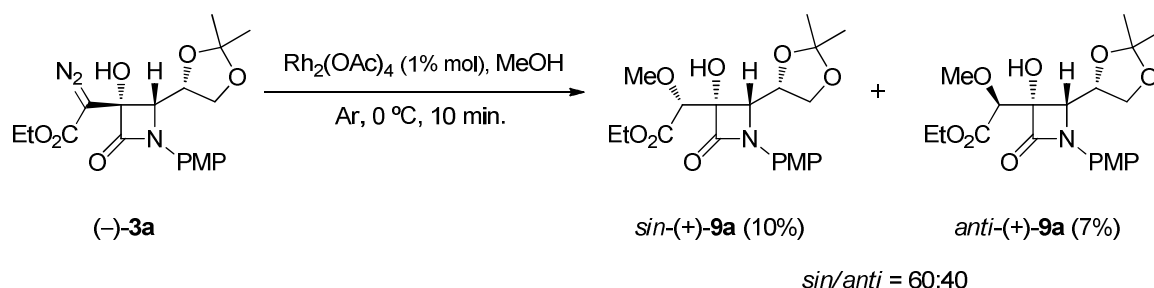


Esquema III.13

La incorporación del grupo diazo en los productos **8** se confirmó a partir de sus espectros de infrarrojo, donde aparece una banda de absorción de intensidad media entre 2100-2110 cm^{-1} , correspondiente a la vibración del grupo $\text{C}=\text{N}_2$. La caracterización de los compuestos **8** se completó por HRMS y RMN de protón y carbono. Sin embargo, la señal de resonancia correspondiente al carbono unido al grupo diazo no se observó en los espectros de ^{13}C -RMN debido a su elevado tiempo de relajación.

³¹⁰ Jiang, N.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1285.

Una vez obtenidos los productos de adición **8**, decidimos ensayar la posible inserción intermolecular de alcoholes en la posición C3', a través de especies carbenoides intermedias. Cuando el diazocompuesto (–)-**3a** se trató con metanol y cantidades catalíticas de Rh(II) o Cu (II) en CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se observó la formación de una mezcla compleja de reacción muy polar en comparación con las cetonas de partida. Sin embargo, de la reacción del compuesto (–)-**3a** con metanol (como reactivo y disolvente) en presencia de Rh₂(OAc)₄ como catalizador (1% mol.), se pudieron aislar los productos **9a** esperados, como una mezcla de isómeros *sin/anti* epímeros en la posición C3', aunque desafortunadamente con bajo rendimiento y diastereoselectividad (Esquema III.14).

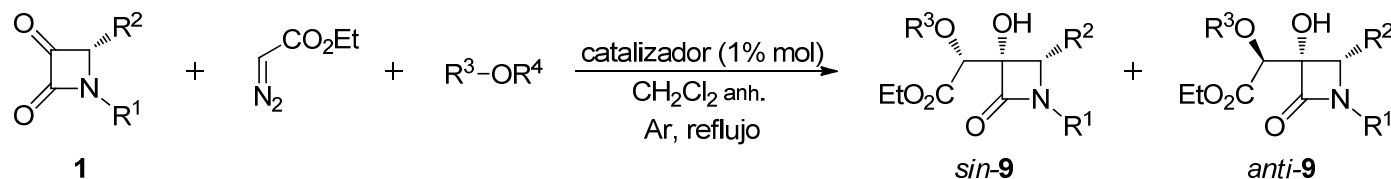


Esquema III.14

III.2.2. Síntesis de β-lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas **9** por reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** con iluros de oxonio

III.2.2.1. Reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** con diazoacetato de etilo y alcoholes (o derivados)

En vista del escaso éxito obtenido en la síntesis por pasos de los productos **9**, decidimos intentar su preparación utilizando la estrategia del proceso multicomponente. Afortunadamente, la calefacción de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, diazoacetato de etilo (2.4 eq.), metanol (2.4 eq.) y Rh₂(OAc)₄ (0.01 eq.) en diclorometano a reflujo, condujo a los productos esperados *sin*-(+)-**9a** y *anti*-(+)-**9a** con excelente rendimiento (88%) y con un exceso diastereomérico del 80 %, siendo el isómero *sin* el producto mayoritario de la reacción (Tabla III.1, entrada 1). Los productos de reacción se obtuvieron como una mezcla de epímeros en la posición C3', pero con un control total de la diastereoselectividad en el nuevo centro carbinólico creado en la posición C3. Además, ambos isómeros pudieron separarse fácilmente por cromatografía en columna.

Tabla III.1. Reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** con iluros de oxonio derivados del diazoacetato de etilo^a

Entrada	Cetona	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Catalizador	t (h)	Producto	<i>sin/anti</i>	Rto. (%) ^e
1	(+)- 1a	PMP	Diox	Me	H	Rh ₂ (OAc) ₄	7	9a	90 : 10 ^c	80 : 8
2	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	Me	H	Rh ₂ (OAc) ₄	24	9b	85 : 15 ^c	60 : 11
3	(-)- 1d	alilo	Diox	Me	H	Rh ₂ (OAc) ₄	28	9c	86 : 14 ^d	46 : 8
4	(+)- 1a	PMP	Diox	alilo	H	Rh ₂ (OAc) ₄	21	9d	85 : 15 ^d	67 ^f
5	(+)- 1a	PMP	Diox	Me	H	Cu(acac) ₂ ^b	48	9a	67 : 33 ^c	49 : 23
6	(+)- 1a	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	H	Rh ₂ (OAc) ₄	7	9e	75 : 25 ^c	62 : 14
7	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	H	Rh ₂ (OAc) ₄	24	9f	81 : 19 ^c	68 : 16
8	(+)- 1a	PMP	Diox	<i>t</i> -Bu	H	Rh ₂ (OAc) ₄	46	9g	75 : 25 ^c	60 ^f
9	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>t</i> -Bu	H	Rh ₂ (OAc) ₄	44	9h	65 : 35 ^c	43 : 23
10	(+)- 1a	PMP	Diox	H	H	Rh ₂ (OAc) ₄	4	9i	56 : 44 ^d	37 : 29
11	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	H	H	Rh ₂ (OAc) ₄	7	9j	56 : 44 ^d	37 : 29
12	(-)- 1b	Bn	Diox	H	H	Rh ₂ (OAc) ₄	7	9k	57 : 43 ^d	40 : 30
13	(+)- 1a	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	Rh ₂ (OAc) ₄	2.5	9e	37 : 63 ^c	23 : 47
14	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	Rh ₂ (OAc) ₄	6	9f	40 : 60 ^c	26 : 54

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/diazocompuesto/reactivo 1.0:2.4:2.4 mmol. ^b La cantidad de catalizador utilizada fue un 10% mol. ^c Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^d Relación en producto aislado tras cromatografía. No hay señales en el crudo que permitan su valoración. ^e Rendimiento de productos **9** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^f Rendimiento de la mezcla inseparable de isómeros.

En vista del buen resultado obtenido, decidimos ampliar el estudio de esta MCR utilizando otras azetidín-2,3-dionas **1** diferentemente sustituidas en las posiciones N1 y C4 del anillo β -lactámico, así como diferentes alcoholes y catalizadores. De este modo, cuando se hicieron reaccionar las cetonas (\pm)-**1e** y (-)-**1d** con metanol en las mismas condiciones, se obtuvieron las correspondientes β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas **9b** y **9c**, respectivamente, con un ligero descenso del rendimiento y de la diastereoselectividad de la reacción (Tabla III.1, entradas 2 y 3).

Este proceso multicomponente también pudo llevarse a cabo con otros alcoholes primarios, tales como el alcohol alílico, obteniendo los compuestos **9d** con rendimiento y selectividad comparables (Tabla III.1, entrada 4). Sin embargo, **9d** se aisló como una mezcla inseparable de diastereoisómeros *sin/anti* (85:15), que permitió únicamente la caracterización del compuesto mayoritario *sin-9d*. Es importante destacar que la reacción es totalmente compatible con la presencia de un doble enlace tanto en el alcohol utilizado como en la β -lactama de partida, ya que en ningún caso se observó la formación de productos procedentes de la reacción de ciclopropanación de dobles enlaces.

En un intento de reemplazar el cloruro de metileno por otro disolvente, se llevó a cabo la reacción de la cetona (+)-**1a** con diazoacetato de etilo, utilizando metanol como reactivo y disolvente al mismo tiempo. Desafortunadamente, tras varias horas de reflujo, se recuperó inalterado el material de partida, sin detectarse la formación de los productos **9a**.

Ya que los catalizadores metálicos de la segunda y tercera serie de transición tienen un mayor coste, se ha intentado sustituir el acetato de rodio por un catalizador metálico más económico de la primera serie de transición. Cuando se utilizó el Cu(acac)₂ en la reacción de la cetona (+)-**1a**, diazoacetato de etilo y metanol a reflujo en diclorometano anhidro, los correspondientes productos *sin*-(+)-**9a** y *anti*-(+)-**9a** se obtuvieron con buen rendimiento tras largo tiempo de reacción (48 h), aunque fue necesario adicionar dos equivalentes más del diazoéster y de metanol para forzar la conversión total, así como incrementar la cantidad de catalizador hasta el 10% molar. Sin embargo, la diastereoselectividad de la reacción se redujo en estas condiciones hasta una relación *sin/anti* 67:33 (Tabla III.1, entrada 5). Por lo tanto, el acetato de rodio se muestra como un catalizador más eficaz para este tipo de reacciones ya que, con

tan sólo un 1% molar, conduce a mejores resultados en términos de rendimiento, diastereoselectividad y tiempos de reacción.

Puesto que la variación estructural del alcohol utilizado permite acceder a nuevas β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas con diferentes grupos alcóxido en la posición C3', decidimos estudiar el alcance de la reacción utilizando alcoholes secundarios y terciarios. De este modo, cuando las cetonas (+)-**1a** y (\pm)-**1e** se trataron con isopropanol, se obtuvieron los correspondientes productos **9e** (76%) y **9f** (84%) en los mismos tiempos de reacción (7h y 24h, respectivamente) que cuando se utilizó metanol como reactivo. Curiosamente, el aumento en el volumen estérico del alcohol utilizado sólo produjo una ligera disminución en la diastereoselectividad de la reacción (Tabla III.1, entradas 6 y 7). Cuando se utilizó un alcohol terciario (*terc*-butanol), fue necesario adicionar dos equivalentes más de diazoacetato de etilo y de alcohol *terc*-butilico, para conseguir la conversión total de los materiales de partida en los productos **9g** (60%) y **9h** (66%). Además, se observó que la utilización de alcoholes terciarios provoca un aumento de los tiempos de reacción (para alcoholes primarios y secundarios: 7-24 h; para alcoholes terciarios: 44-46 h), por lo que se deduce que el proceso multicomponente está notablemente influido por el volumen estérico del alcohol utilizado (Tabla III.1, entradas 8 y 9). De nuevo, los excesos diastereoméricos observados en la formación de **9g** y **9h** resultaron ser inferiores a los obtenidos al llevar a cabo la reacción con metanol (e.d. 50% y 30%, respectivamente). Desafortunadamente, los isómeros **9g** tampoco se pudieron separar cromatográficamente, caracterizándose únicamente el isómero mayoritario *sin*-**9g**.

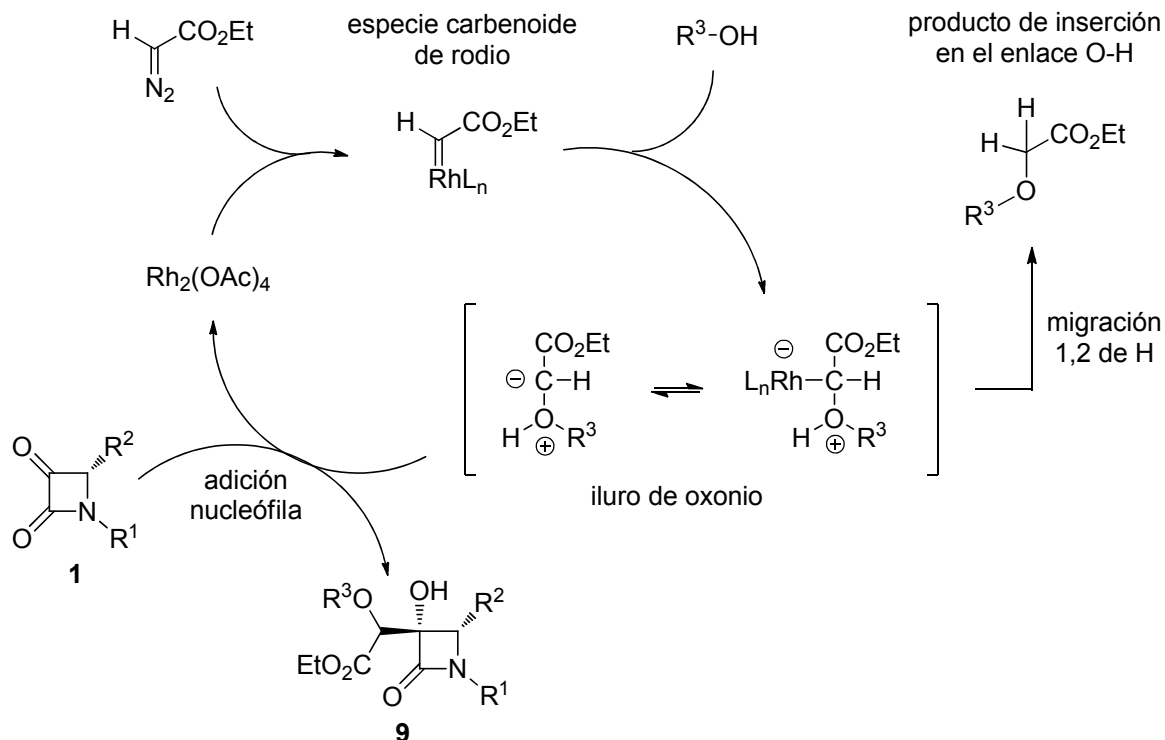
Con el fin de acceder a estructuras de dioles β -lactámicos, que pueden ser sustratos de partida muy útiles en síntesis de moléculas de interés biológico tales como aminoazúcares, decidimos reemplazar los alcoholes utilizados en la reacción multicomponente por agua. Así, cuando las azetidin-2,3-dionas (+)-**1a**, (\pm)-**1e** y (-)-**1b** se hicieron reaccionar con diazoacetato de etilo en presencia de agua, se aislaron los correspondientes dioles **9i-k** con buenos rendimientos y en tiempos de reacción inferiores a los observados cuando se utilizaron los diferentes alcoholes. Sin embargo, en los tres casos estudiados, los respectivos isómeros *sin/anti* se obtuvieron con un pobre exceso diastereomérico (Tabla III.1, entradas 10-12). Estos resultados, parecen indicar la mayor reactividad de los

iluros de oxonio derivados de agua, lo que está de acuerdo con las observaciones descritas con anterioridad en la bibliografía.^{300b}

A continuación, decidimos estudiar la viabilidad de la reacción multicomponente entre azetidin-2,3-dionas **1**, diazoacetato de etilo y alcóxidos de titanio (IV),³¹¹ y así comparar los resultados obtenidos en las reacciones con alcoholes análogos. De esta forma, la reacción de las cetonas (+)-**1a** y (±)-**1e** con diazoacetato de etilo (2.4 eq.) y tetraisopropóxido de titanio (2.4 eq.), en diclorometano a reflujo, dio lugar a los compuestos **9e** (70%) y **9f** (80%), respectivamente. Es importante destacar que, en ambas reacciones, se observó un descenso notable de los tiempos de reacción (2.5 h y 6h) respecto a los requeridos con isopropanol como reactivo. Sin embargo, el hecho más destacado fue la inversión de la diastereoselectividad de la reacción, siendo el isómero *anti* el producto mayoritario en esta ocasión, aunque con peores excesos diastereoméricos (e.d. 26% y 20%) (Tabla III.1, entradas 13 y 14). Por tanto, puede decirse que los iluros de oxonio generados a partir de alcóxidos de Ti(IV) parecen ser más reactivos que sus análogos formados con alcoholes, adicionándose a las azetidin-2,3-dionas **1** a través de un mecanismo ligeramente distinto, que induce el cambio de diastereoselectividad observado.

El curso de reacción propuesto para este tipo de proceso multicomponente implica la formación de un iluro de oxonio intermedio, bien sea a partir de alcoholes, agua o tetraisopropóxido de titanio. En presencia del catalizador de Rh(II), el diazoacetato de etilo descompone liberando nitrógeno gas para dar lugar a una especie carbenoide, la cual evoluciona por reacción directa con el oxígeno del correspondiente alcohol, agua o tetraisopropóxido de titanio presentes en el medio. Este iluro de oxonio puede ser capturado por un compuesto carbonílico por adición nucleófila y, tras un proceso de transferencia final de hidrógeno, se genera el correspondiente α -alcoxi- β -hidroxiéster (Esquema III.15).

³¹¹ Lu, C. D.; Liu, H.; Chen, Z. Y.; Hu, W.; Mi, A. Q. *Chem. Commun.* **2005**, 2624.



Esquema III.15

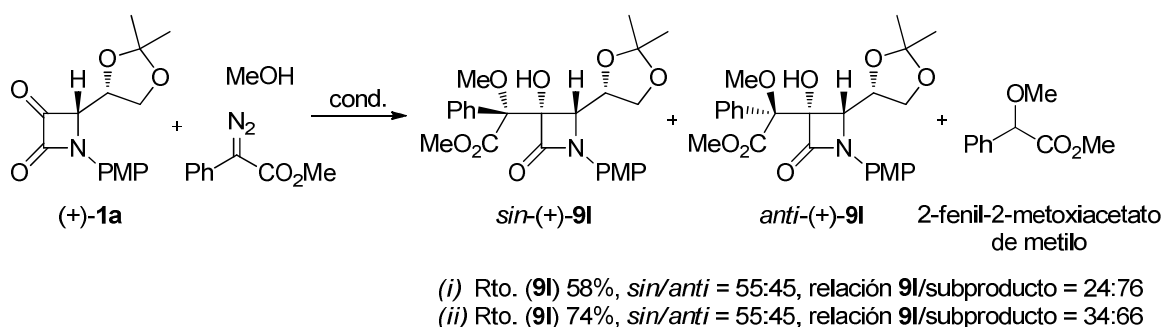
No obstante, el iluro de oxonio intermedio puede evolucionar también por migración 1,2 de hidrógeno, sin tener lugar la adición al compuesto carbonílico, generando el producto de inserción en el enlace O–H del alcohol. En nuestro caso, estos productos no se han detectado en ninguno de los ensayos llevados a cabo debido, probablemente, a su volatilidad. Por ejemplo, el metoxiacetato de etilo ($R^3 = Me$ en el Esquema III.15) presenta un punto de ebullición de 44°C, por lo que no se detectaría en los crudos de reacción tras la eliminación del disolvente mediante destilación a presión reducida.

III.2.2.2. Reacción multicomponente de la azetidin-2,3-diona (+)-1a con fenildiazoacetato de metilo y metanol

En los ensayos anteriores se ha utilizado el diazoacetato de etilo como reactivo modelo para la síntesis de nuevas β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas **9**. Con el fin de conocer el alcance de dicha reacción, decidimos estudiar el efecto de la sustitución en posición α en el compuesto diazocarbonílico usando fenildiazoacetato de metilo. La utilización de este tipo de reactivos nos permitiría acceder a nuevas estructuras de β -lactama 3-hidroxi-3-sustituida con dos centros

estereogénicos cuaternarios contiguos, cuya obtención representa un desafío en el campo de la síntesis orgánica.

Inicialmente, llevamos a cabo un ensayo de reacción multicomponente con fenildiazoacetato de metilo, la cetona (+)-**1a** como sustrato de partida y metanol en las condiciones optimizadas. La reacción precisó de adiciones sucesivas de fenildiazoacetato de metilo y de metanol (hasta un total de 4 eq. de cada uno de ellos) para conseguir la conversión total de la α -oxo- β -lactama. El análisis del crudo de reacción mostró la formación de los productos de adición **9I** junto con una elevada cantidad (76%) de producto de inserción en el enlace O–H (2-fenil-2-metoxiacetato de metilo), debido al gran exceso de diazocompuesto y metanol utilizados (Esquema III.16).



Condiciones: (i) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1% mol), CH_2Cl_2 anh., Ar, reflujo, 24h, adición normal.
 (ii) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1% mol), CH_2Cl_2 anh., Ar, reflujo, 5h, adición vía bomba de jeringa.

Esquema III.16

Con el fin de reducir la cantidad de este subproducto, se llevó a cabo un segundo ensayo utilizando la adición lenta del fenildiazoacetato de metilo vía bomba de jeringa. De esta forma, a una disolución de la azetidín-2,3-diona (+)-**1a**, metanol (2.4 eq.) y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.01 eq.) en diclorometano a reflujo, se adicionó lentamente y de manera constante un exceso de fenildiazoacetato de metilo (4 eq.) durante 2 horas. La reacción se dejó evolucionar durante 3 horas más, observando una conversión total. En este caso, el crudo de reacción mostró una reducción de la cantidad de 2-fenil-2-metoxiacetato de metilo de un 10%. Tras la purificación por cromatografía en columna, se lograron aislar y separar los correspondientes productos de adición deseados **9I** con buen rendimiento pero con una diastereoselectividad muy baja (*sin/anti* = 55:45) en comparación a cuando la reacción se llevó a cabo con el diazocompuesto análogo no sustituido (*sin/anti* = 90:10) (Esquema III.16).

Por lo tanto, la adición lenta del diazoderivado permite generar una baja concentración del iluro de oxonio en el medio de reacción, lo que parece favorecer la reacción de adición nucleófila frente a la inserción en el enlace O–H.

Este resultado indica que la sustitución en posición α del diazocompuesto repercute negativamente en la diastereoselectividad de la reacción. Es probable que el efecto estérico del sustituyente fenilo del diazoderivado sea responsable de entorpecer el ataque en la etapa de adición nucleófila.

III.2.2.3. Estructura y configuración de las β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas **9**

La caracterización de los compuestos **9** sintetizados se ha realizado a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos, principalmente de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Un análisis de los espectros monodimensionales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en combinación con los experimentos de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C (HMQC), nos ha permitido completar la asignación inequívoca de las señales correspondientes a los diferentes protones y carbonos de cada una de las moléculas. Asimismo, se ha determinado la configuración absoluta de los dos nuevos centros estereogénicos a partir de los datos obtenidos por difracción de rayos X, así como por experimentos NOESY-1D.

La configuración del nuevo centro estereogénico en la posición C3 se determinó en los compuestos *sin*-(\pm)-**9f** y *sin*-(-)-**9k** a partir de la elucidación estructural obtenida por cristalografía de rayos X (Figuras III.3 y III.4, respectivamente). De este modo el grupo hidroxilo en C3 queda con una disposición *cis* respecto al sustituyente de la posición C4 del anillo, por lo que se asignó la configuración absoluta 3S a todos los compuestos sintetizados. Este resultado estereoquímico está también de acuerdo con el obtenido en la reacción de aciloxialilación estudiada previamente, así como con otras reacciones de adición de nucleófilos a las azetidin-2,3-dionas **1** estudiadas con anterioridad en nuestro grupo de investigación.

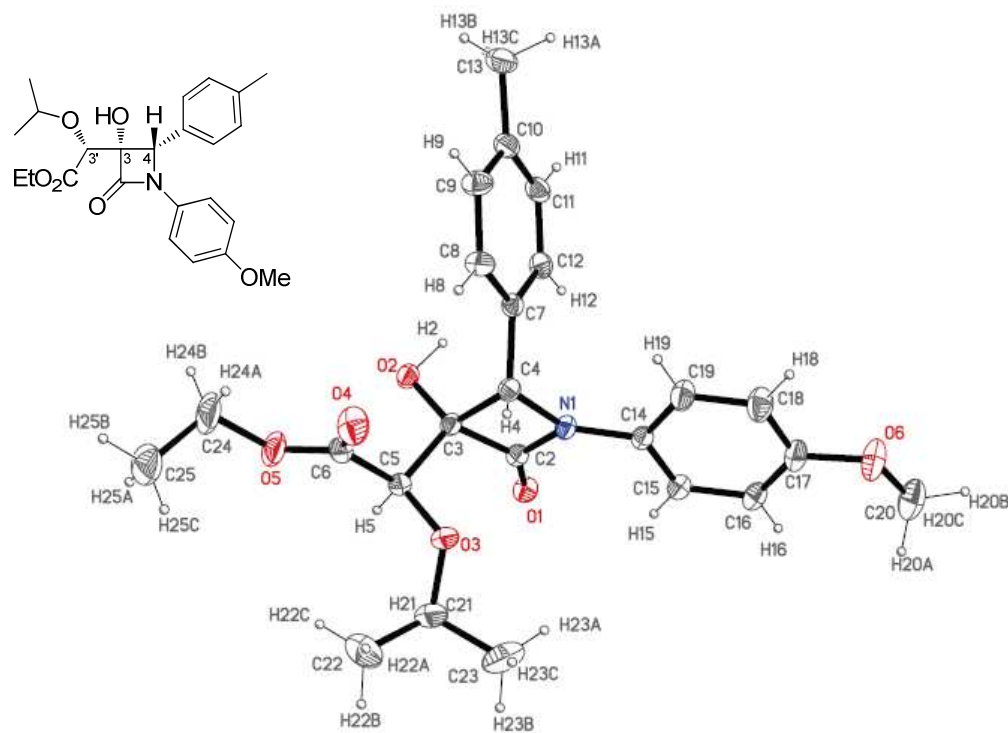
*sin*-(±)-**9f**

Figura III.3

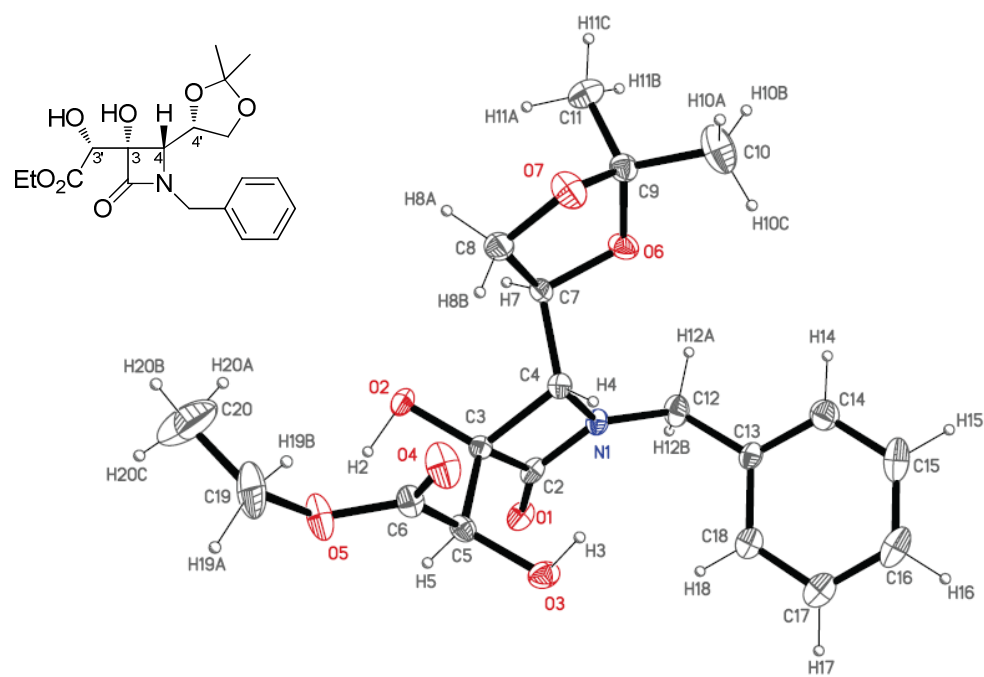
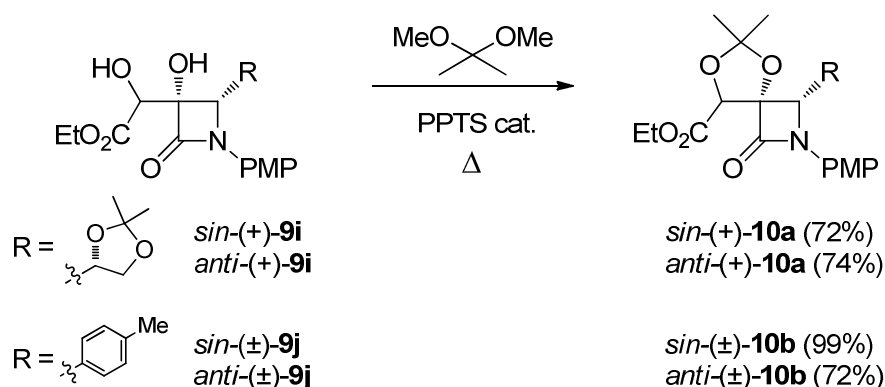
*sin*-(-)-**9k**

Figura III.4

Para la determinación de la configuración del nuevo centro estereogénico creado en la posición C3' (C5 en el diagrama ORTEP) se han tenido en cuenta los resultados obtenidos por difracción de rayos X en los compuestos mayoritarios *sin*-(±)-**9f** y *sin*-(-)-**9k**, sintetizados por reacción multicomponente en presencia de isopropanol o agua, respectivamente. Ambos isómeros mayoritarios presentan una configuración absoluta *R* en dicho centro estereogénico, quedando H3' en disposición *sin* respecto a H4 (Figuras III.3 y III.4). En consecuencia, se asignó la configuración opuesta *S* (disposición *anti* H3'-H4) a todos los isómeros *anti* minoritarios obtenidos.

Paralelamente, dicha configuración se ha determinado por experimentos de ¹H-RMN en condiciones de irradiación NOE. Al igual que para el caso de los productos de acetoxialilación, para impedir la libertad de giro que posee la nueva cadena lateral incorporada en la posición C3 del anillo β-lactámico, nos planteamos transformar cada uno de los dioles *sin*-(+)-**9i**, *anti*-(+)-**9i**, *sin*-(±)-**9j** y *anti*-(±)-**9j** en los correspondientes acetónidos espiránicos *sin*-(+)-**10a**, *anti*-(+)-**10a**, *sin*-(±)-**10b** y *anti*-(±)-**10b**, respectivamente, que son compuestos de estructura rígida adecuados para realizar los experimentos NOESY-1D. De este modo, cada uno de los dioles **9i** y **9j** se trató por separado con 2,2-dimetoxipropano en presencia de cantidades catalíticas de *p*-toluenosulfonato de piridinio a reflujo, lo que permitió obtener los productos **10a** y **10b** con muy buenos rendimientos (Esquema III.17).



Esquema III.17

Como era esperable, la configuración del nuevo centro estereogénico C3' se ha podido determinar también a partir de experimentos NOESY-1D sobre los compuestos **10a** y **10b**. En la Figura III.5 se recogen los resultados más representativos de las distintas irradiaciones realizadas.

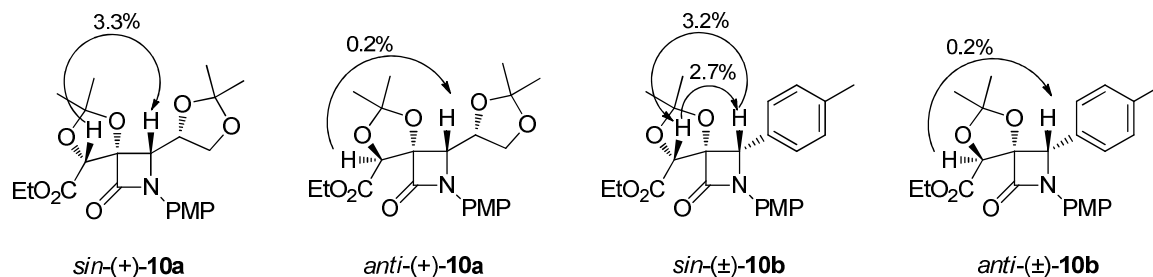


Figura III.5

La irradiación del protón H3' en los compuestos $\sin-(+)-10a$ y $\sin-(\pm)-10b$ produjo un aumento de intensidad en torno al 3% en la señal correspondiente al protón H4. Asimismo, la irradiación del protón H4 del compuesto $\sin-(\pm)-10b$, en las mismas condiciones, provocó un aumento de la intensidad de la señal del protón H3' del mismo orden. Esto está en concordancia con una disposición *sin* entre los protones H4 y H3' para estos compuestos y, por tanto, presentan configuración absoluta *R* en C3' (Figura III.5). Por otro lado, cuando se irradió el protón H3' en los compuestos $anti-(+)-10a$ y $anti-(\pm)-10b$ se observó, en ambos casos, un aumento de intensidad por efecto NOE de tan sólo el 0.2% en la señal correspondiente al protón H4. Este valor nos ha permitido asignar una disposición *anti* entre H4 y H3' para estos compuestos, así como una configuración absoluta *S* en el nuevo centro estereogénico creado en posición α respecto al grupo éster (Figura III.5).

La formación de los productos **9** transcurre con un control total de la diastereoselectividad en el nuevo centro estereogénico C3 creado, debido a la presencia del grupo voluminoso ($R^2 = (S)-2,2$ -Dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo) situado en la posición C4 del anillo, tal y como se observó en los productos de aciloxialilación. Además, en este caso, el grupo $R^2 = p$ -tolilo también bloquea una de las caras de la cetona proquiral, y así el nucleófilo (iluro de oxonio) ataca por la cara contraria, evitando los impedimentos estéricos (Figura III.6).

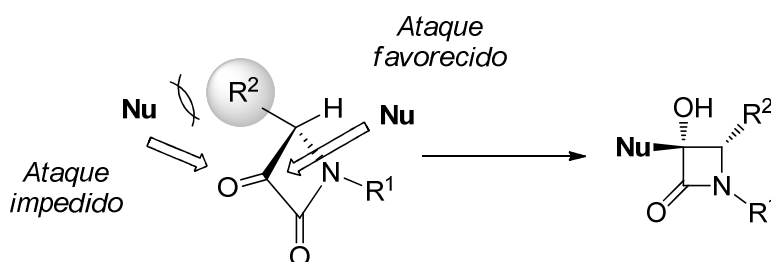
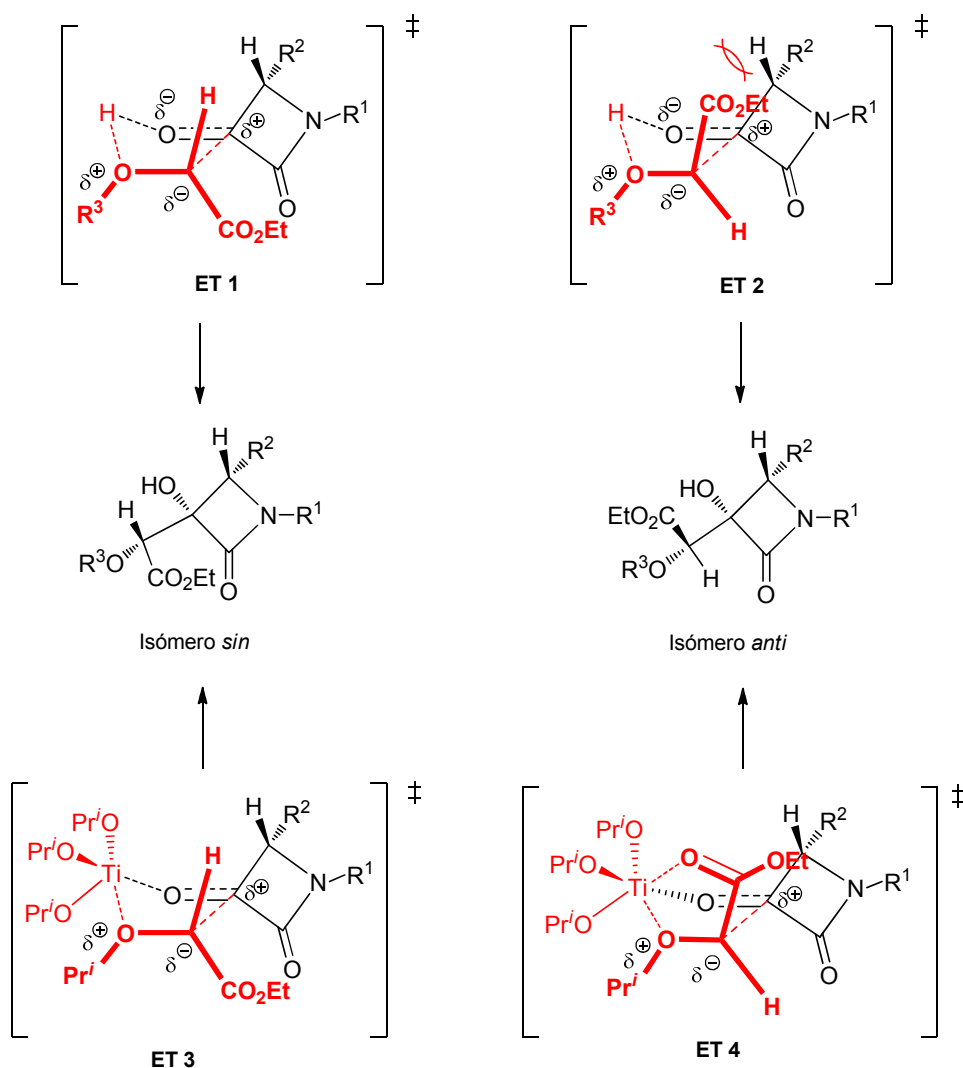


Figura III.6

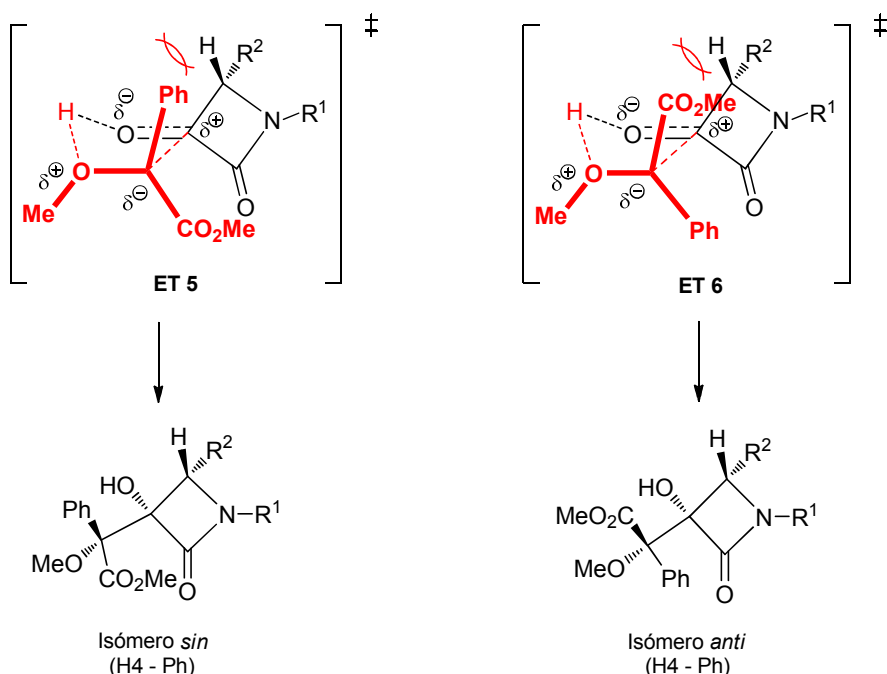
El curso estereoquímico de la reacción de adición nucleófila del iluro de oxonio sobre el grupo carbonilo de las azetidin-2,3-dionas **1** podría racionalizarse a través de los modelos de estados de transición cíclicos de cinco miembros **ET 1** y **ET 2** indicados en el Esquema III.18. Es posible que la interacción entre el grupo etoxicarbonilo del iluro con el átomo de hidrógeno de la posición C4 del anillo β -lactámico determine que la reacción tenga lugar a través del estado de transición **ET 1** mayoritariamente, lo que daría lugar a la formación preferente del isómero *sin*.



Esquema III.18

Sin embargo, en la reacción con isopropóxido de titanio (IV) se produce un cambio en la selectividad de la reacción, siendo ahora el isómero *anti* el producto mayoritario. Estos resultados podrían explicarse a través de la formación de los estados de transición cíclicos de cinco miembros **ET 3** y **ET 4** indicados en el Esquema III.18. En este caso, el estado de transición **ET 4** estaría favorecido debido a la quelación del átomo de titanio tanto con el grupo carbonilo cetónico como con el carbonilo del grupo éster, justificando la formación preferente del correspondiente isómero *anti*.

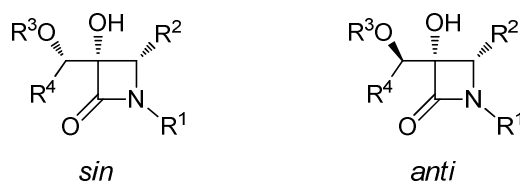
Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando fenildiazoacetato de metilo se produjo un descenso de la selectividad, obteniéndose una relación *sin/anti* 55:45. Este hecho se podría justificar con unos modelos de estado de transición semejantes a los anteriores (Esquema III.19). En este caso, tanto para el estado de transición **ET 5**, que daría lugar al isómero *sin*, como para el estado de transición **ET 6**, que generaría el isómero *anti*, existiría cierta interacción estérica del protón H4 del anillo β -lactámico con el grupo fenilo o el grupo metoxycarbonilo. Esto determinaría que no existiese una vía de reacción preferente en la etapa de adición nucleófila, explicando así la baja relación diastereomérica conseguida con este α -diazooéster α -sustituido.



Esquema III.19

Finalmente, se ha correlacionado la configuración de C3' con los desplazamientos químicos observados en ^{13}C -RMN para cada compuesto. Además, se han tenido en cuenta los resultados obtenidos en los experimentos NOESY-1D y los datos obtenidos por difracción de rayos X anteriormente comentados. En la Tabla III.2 (entradas 1-13) se recogen los valores de desplazamiento químico de ^{13}C -RMN para el C3' de los productos **9**. Puede apreciarse que todos los isómeros *anti* presentan un desapantallamiento sistemático de la señal de resonancia de ^{13}C -RMN de dicho carbono respecto a sus correspondientes isómeros *sin*, si bien este hecho parece invertirse en los acetónidos β -lactámicos **10** posiblemente por la rigidez conformacional de estas estructuras espirocíclicas. Desafortunadamente, no ha sido posible encontrar ninguna correlación similar a partir de los datos de ^1H -RMN de los compuestos **9**.

En el Capítulo II de la presente Tesis Doctoral se han sintetizado otras β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas estructuralmente muy similares a los productos **9**, por reacción de aciloxialilación de azetidin-2,3-dionas **1**. Es por ello, que los valores de desplazamiento químico de ^{13}C -RMN para C3' de los compuestos **5** y **6** también se han incluido en la Tabla III.2 (entradas 14-22). Puede apreciarse que los productos **9** obtenidos por reacción multicomponente siguen el mismo patrón de correlación que los compuestos **5** y **6**, para la asignación de la configuración de C3' (véase apartado II.2.4 en Capítulo II).

Tabla III.2. Desplazamientos químicos δ (ppm) de ^{13}C -RMN para C3' ^a

Entrada	Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	<i>sin</i>	<i>anti</i>
1	9a	PMP	Diox	Me	CO ₂ Et	79.6	80.8 ^b
2	9b	PMP	<i>p</i> -tolilo	Me	CO ₂ Et	79.4	81.5
3	9c	alilo	Diox	Me	CO ₂ Et	79.4	81.0 ^c
4	9d	PMP	Diox	alilo	CO ₂ Et	77.1	– ^d
5	9e	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	CO ₂ Et	76.0	76.8
6	9f	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	CO ₂ Et	76.0	77.6
7	9g	PMP	Diox	<i>t</i> -Bu	CO ₂ Et	70.9	72.8 ^e
8	9h	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>t</i> -Bu	CO ₂ Et	70.6	73.2
9	9i	PMP	Diox	H	CO ₂ Et	71.7	72.4
10	9j	PMP	<i>p</i> -tolilo	H	CO ₂ Et	71.1	72.6
11	9k	Bn	Diox	H	CO ₂ Et	71.5	72.7
12	10a	PMP	Diox	–	CO ₂ Et	78.0	76.9
13	10b	PMP	<i>p</i> -tolilo	–	CO ₂ Et	78.4	77.2
14	5a	PMP	Diox	Ac	CH=CH ₂	73.8	75.2
15	5b	Bn	Diox	Ac	CH=CH ₂	73.2	75.0
16	5c	propargilo	Diox	Ac	CH=CH ₂	72.9	74.8
17	5d	PMP	Diox	Bz	CH=CH ₂	74.1	75.6
18	5e	Bn	Diox	Bz	CH=CH ₂	73.7	75.5
19	5f	propargilo	Diox	Bz	CH=CH ₂	73.3	75.1
20	6a	PMP	Diox	H	CH=CH ₂	73.4	74.2
21	6b	Bn	Diox	H	CH=CH ₂	73.2	73.9
22	6c	propargilo	Diox	H	CH=CH ₂	73.0	73.6

^a Desplazamientos químicos obtenidos a partir de los espectros de RMN a 75 MHz para ^{13}C en CDCl₃ como disolvente. ^b Desplazamiento químico obtenido a partir del espectro de RMN a 175 MHz para ^{13}C en CDCl₃ como disolvente. ^c Desplazamiento químico obtenido a partir del espectro de RMN a 125 MHz para ^{13}C en CDCl₃ como disolvente. ^d No es posible asignar la señal de C3' del isómero minoritario en el espectro de ^{13}C -RMN de la mezcla inseparable de isómeros. ^e Dato obtenido a partir del espectro de ^{13}C -RMN de la mezcla inseparable de isómeros.

III.2.3. Síntesis de híbridos β -lactama-oxoindol **12** por reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** con iluros de oxonio

Los oxoindoles 3-hidroxi-3-sustituídos están presentes en un gran número de productos naturales y de moléculas farmacológicamente activas. Por ejemplo, este esqueleto lo encontramos en alcaloides tales como la donaxaridina³¹² o la maremicina A,³¹³ en la familia de las convolutamidinas,³¹⁴ y en compuestos como la complestatina B,³¹⁵ dioxibrasinina,³¹⁶ la welwitindolinona C,³¹⁷ la 3'-hidroxiglucoisatina³¹⁸ y las moléculas TMC-95³¹⁹ y SM-130386,³²⁰ entre otras estructuras.³²¹ Algunos de estos compuestos se recogen en la Figura III.7, donde se aprecia que algunos de ellos poseen una estructura muy sencilla, mientras que otros contienen el anillo de oxoindol formando parte de estructuras mucho más complejas.

-
- ³¹² (a) Kawasaki, T.; Nagaoka, M.; Satoh, T.; Okamoto, T. U.; Ogawa, A. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3493. (b) Rasmussen, H. B.; MacLeod, J. K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1152.
- ³¹³ Bergonzini, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 971.
- ³¹⁴ (a) Garden, S. J.; Torres, J. C.; Ferreira, A. A.; Silva, R. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1501. (b) Miah, S.; Moody, C. J.; Richards, I. C.; Slawin, A. M. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2405. (c) Kamano, Y.; Zhang, H.-P.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783. (d) Zhang, H.-P.; Kamano, Y.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Itokawa, H.; Pettit, G. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5523.
- ³¹⁵ Breazzano, S. P.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18495.
- ³¹⁶ (a) Monde, K.; Taniguchi, T.; Miura, N.; Nishimura, S.-I.; Harada, N.; Dukor, R. K.; Nafie, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6017. (b) Suchy, M.; Kutschy, P.; Monde, K.; Goto, H.; Harada, N.; Takasugi, M.; Dzurilla, M.; Balentova, E. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 3940.
- ³¹⁷ Jiménez, J. I.; Huber, U.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 569.
- ³¹⁸ Fréchal, A.; Fabre, N.; Péan, C.; Montaut, S.; Fauvel, M.-T.; Rollin, P.; Fourasté, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9015.
- ³¹⁹ (a) Lin, S.; Yang, Z.-Q.; Kwok, B. H. B.; Koldobskiy, M.; Crews, C. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6347. (b) Albrecht, B. K.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 197. (c) Lin, S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 512. (d) Khono, J.; Koguchi, Y.; Nishio, M.; Nakao, K.; Juroda, M.; Shimizu, R.; Ohnuki, T.; Komatsubara, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 990. (e) Koguchi, Y.; Kohno, J.; Nishio, M.; Takahashi, K.; Okuda, T.; Ohnuki, T.; Komatsubara, S. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 105.
- ³²⁰ (a) Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946. (b) T. Tokunaga, W. E. Hume, T. Umezome, K. Okazaki, Y. Ueki, K. Kumagai, S. Hourai, J. Nagamine, H. Seki, M. Noguchi, R. Nagata, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4641.
- ³²¹ (a) Suzuki, H.; Morita, H.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2489. (b) Hewawasam, P.; Erway, M.; Moon, S. L.; Knipe, J.; Weiner, H.; Boissard, C. G.; Post-Munson, D. J.; Gao, Q.; Huang, S.; Gribkoff, V. K.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487. (c) Pedras, M. S.; Montaut, S.; Xu, Y.; Khan, A. Q.; Loukaci, A. *Chem. Commun.* **2001**, 1572. (d) Coddington, P. W.; Lee, T. A.; Richardson, J. F. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 649.

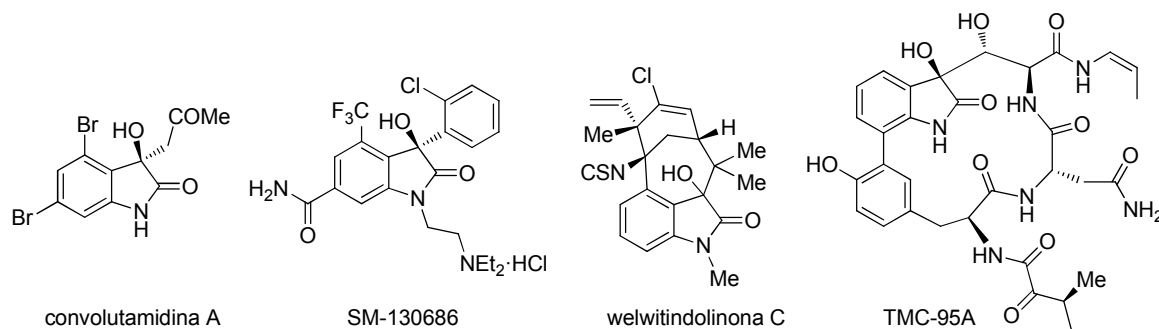


Figura III.7

Por otra parte, en la bibliografía existe un número relativamente escaso de moléculas que combinan el fragmento estructural de oxoindol con el anillo β -lactámico.³²² Algunos de estos híbridos poseen actividad antimicrobiana.³²³ En particular, se han realizado esfuerzos importantes dirigidos a la síntesis de híbridos β -lactama-oxoindol espirocíclicos, ya que algunos de ellos presentan actividad farmacológica y son, además, los precursores idóneos para acceder a los esqueletos de las chartelinas y chartelamidas, dos familias de productos naturales de origen marino.³²⁴ En la Figura III.8 se representan algunas estructuras seleccionadas de híbridos que contienen ambos heterociclos nitrogenados.

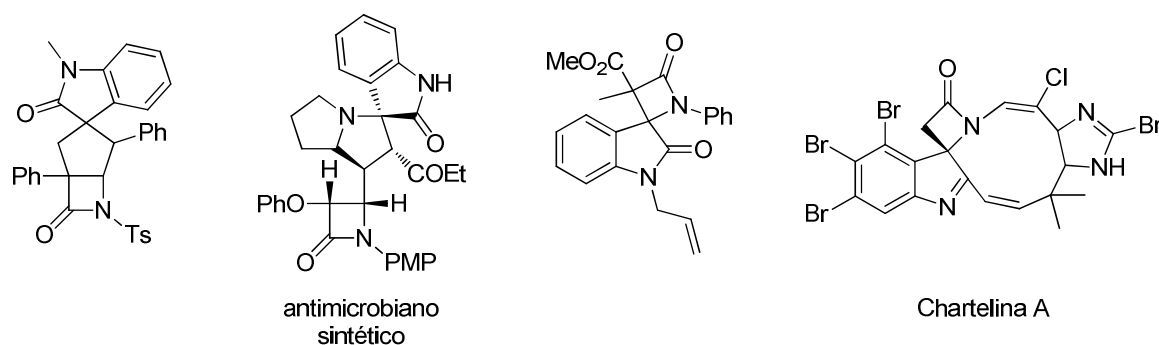
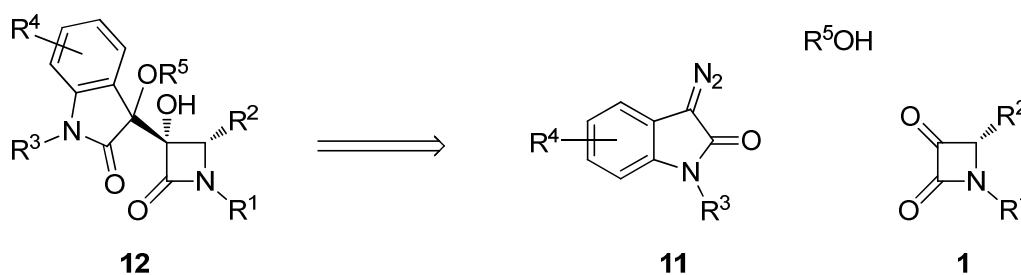


Figura III.8

- ³²² (a) Jiang, K.; Tiwari, B.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2382. (b) Casaschi, A.; Grigg, R.; Sansano, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7553.
- ³²³ (a) Shingade, S. G.; Bari, S. B.; Waghmare, U. B. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1302. (b) Arumugam, N.; Periyasami, G.; Raghunathan, R.; Kamalraj, S.; Muthumary, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 600. (c) Bishnoi, A.; Srivastava, K.; Singh, S.; Tripathi, C. M. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2*, 359.
- ³²⁴ (a) Reddy, B. V. S.; Karthik, G.; Rajasekaran, T.; Antony, A.; Sridhar, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2396. (b) Singh, G. S.; Luntha, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2265. (c) Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 6264. (d) Jarrahpour, A.; Khalili, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7140. (e) Cheng, Y.; Wang, B.; Cheng, L.-Q. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4418. (f) Pinder, J. L.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4141.

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación también ha estudiado el comportamiento de diferentes isatinas en reacciones de adición nucleófila y procesos de expansión, lo que ha permitido obtener una amplia diversidad de heterociclos nitrogenados, así como varios oxoindoles tanto espiránicos como 3-hidroxi-3-sustituídos.³²⁵ En vista del número reducido de estructuras híbridas de β -lactama-oxoindol que existen en la bibliografía y dada la importancia biológica de ambos heterociclos, decidimos aplicar la reacción multicomponente desarrollada utilizando las azetidin-2,3-dionas **1** e iluros de oxonio derivados del oxoindol, generados a partir de los 3-diazo-2-oxoindoles **11** como materiales de partida (Esquema III.20).³²⁶



Esquema III.20

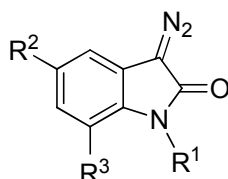
Previsiblemente, esta reacción daría lugar a los híbridos β -lactama-oxoindol **12** deseados, compuestos muy importantes desde el punto de vista biológico y sintético, con creación simultánea de dos centros estereogénicos cuaternarios adyacentes en una sola etapa. Además, la utilización de las diazoamidas cíclicas **11** nos permitiría completar el estudio de la MCR llevada a cabo con diazocompuestos α -sustituídos, donde se observó una baja diastereoselectividad al utilizar fenildiazoacetato de metilo como reactivo de cadena abierta.

³²⁵ Para algunas referencias seleccionadas, véanse: (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G.; Arnó, M.; Domingo, L. *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 563. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Gómez-Campillos, G.; Torres, M. R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3549. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2845. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2346. (e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3198.

³²⁶ Durante los últimos años, el grupo de Muthusamy ha venido explorando la reactividad de estos sustratos. Para referencias recientes seleccionadas, véanse: (a) Muthusamy, S.; Karikalan, T.; Gunanathan, C.; Suresh, E. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1595. (b) Muthusamy, S.; Karikalan, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1443. (c) Muthusamy, S.; Azhagan, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6732. (d) Muthusamy, S.; Ramkumar, R.; Mishra, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 148. (e) Muthusamy, S.; Azhagan, D.; Gnanaprakasam, B.; Suresh, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5662.

III.2.3.1. Reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** con α -diao-oxoindoles y alcoholes (o derivados)

Para iniciar el estudio de la reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** e iluros de oxonio derivados del oxoindol fue necesario preparar un conjunto de varias diazoamidas **11** con diferentes sustituyentes tanto en la posición nitrogenada como en el anillo aromático (Figura III.9).³²⁷

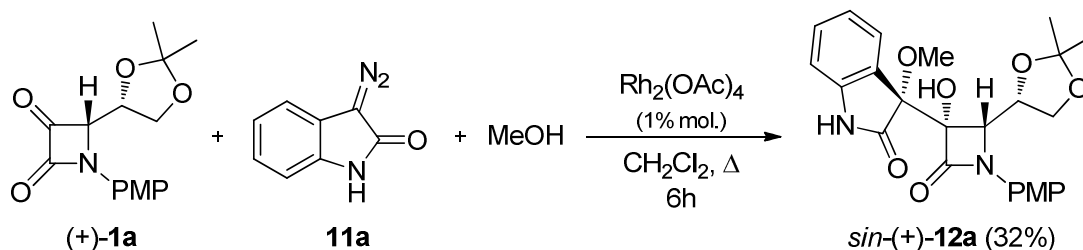


11a	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = H
11b	R ¹ = Me	R ² = H	R ³ = H
11c	R ¹ = PNB	R ² = H	R ³ = H
11d	R ¹ = Me	R ² = Cl	R ³ = H
11e	R ¹ = Me	R ² = NO ₂	R ³ = H
11f	R ¹ = Me	R ² = H	R ³ = OMe

Figura III.9

Una vez sintetizados los materiales de partida **11**, decidimos estudiar su comportamiento en la reacción multicomponente con las azetidin-2,3-dionas **1** y diferentes alcoholes. Para ello se seleccionaron la cetona (+)-**1a** y la α -diaoamida **11a** (2.2 eq.) como sustratos modelo, y se hicieron reaccionar con metanol (2.2 eq.) en presencia de acetato de rodio como catalizador, utilizando diclorometano a reflujo como disolvente. Como resultado de este ensayo preliminar obtuvimos una mezcla compleja de reacción. Tras cromatografía en columna del crudo de reacción, únicamente pudo aislarse el compuesto *sin*-(+)-**12a**, sin detectarse su correspondiente epímero *anti* (Esquema III.21). Probablemente, la presencia del grupo NH libre en el diazocompuesto **11a** pudo ser la causa de la mezcla compleja de reacción obtenida, ya que la especie carbenoide generada en el medio de reacción podría dar lugar a un iluro de amonio y desencadenar otra serie de reacciones colaterales. Debido a que en este ensayo obtuvimos el producto deseado pero con bajo rendimiento, decidimos continuar nuestro estudio utilizando α -diaoamidas *N*-sustituidas.

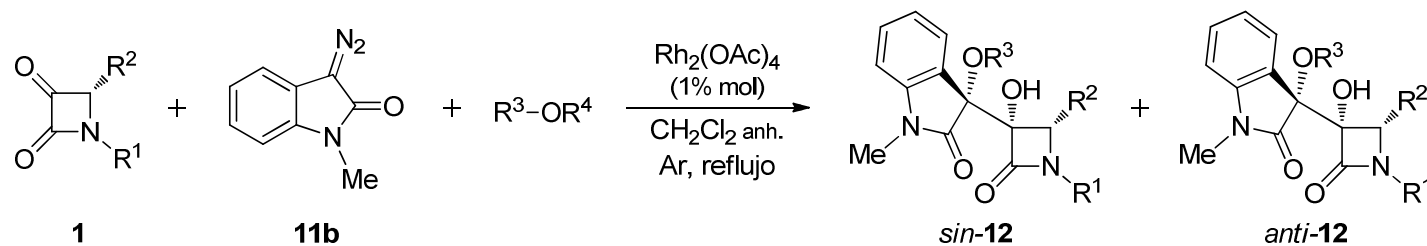
³²⁷ En el apartado III.3.5 de la parte experimental del presente Capítulo se recoge un esquema general sobre la síntesis de las diferentes diazoamidas **11**.



Esquema III.21

Así, la reacción de la cetona (+)-**1a** con metanol (2.2 eq.) y la α -diazooamida *N*-metil sustituida **11b** (2.2 eq.), en las condiciones anteriormente comentadas, transcurrió limpiamente, aislándose el correspondiente producto de reacción **12b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* epímeros en la posición C3' en proporción 85:15 tras 21 horas de reacción (Tabla III.3, entrada 1). Afortunadamente, y tras separación por cromatografía en columna, se aislaron ambos isómeros con muy buen rendimiento (89%). Se obtuvieron resultados muy similares cuando se llevó a cabo la reacción con las azetidin-2,3-dionas (–)-**1b** y (\pm)-**1e**, que presentan sustituyentes alifáticos y aromáticos en las posiciones N1 y C4, respectivamente, del anillo de β -lactama. En ambos casos, los productos **12c** y **12d** se obtuvieron con buenos rendimientos (83% y 87%) si bien la diastereoselectividad de la reacción disminuyó considerablemente al utilizar la cetona *N*-bencil sustituida (–)-**1b** (Tabla III.3, entradas 2 y 3). Cuando se ensayó la reacción de la β -lactama (+)-**1a** con la α -diazooamida **11b** y alcohol alílico, también se observó un descenso considerable de la relación *sin/anti* en los productos **12e**, respecto a la obtenida con metanol (Tabla III.3, entrada 4).

A continuación, decidimos completar nuestro estudio utilizando alcoholes secundarios. Cuando se llevó a cabo la reacción de la cetona (+)-**1a** con el α -diazoo-oxoindol **11b** e isopropanol como tercer componente, se obtuvieron los isómeros **12f** con valores de rendimiento y diastereoselectividad comparables a los observados con metanol (Tabla III.3, entrada 5). Sin embargo, en el caso de la reacción con las cetonas (–)-**1b** y (\pm)-**1e**, la relación *sin/anti* de los isopropoxi-derivados **12g** y **12h** se redujo considerablemente, si bien los rendimientos fueron muy similares (Tabla III.3, entradas 6 y 7). Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar cuando se utilizó *terc*-butanol como reactivo, posiblemente debido al elevado impedimento estérico existente en el iluro de oxonio intermedio.

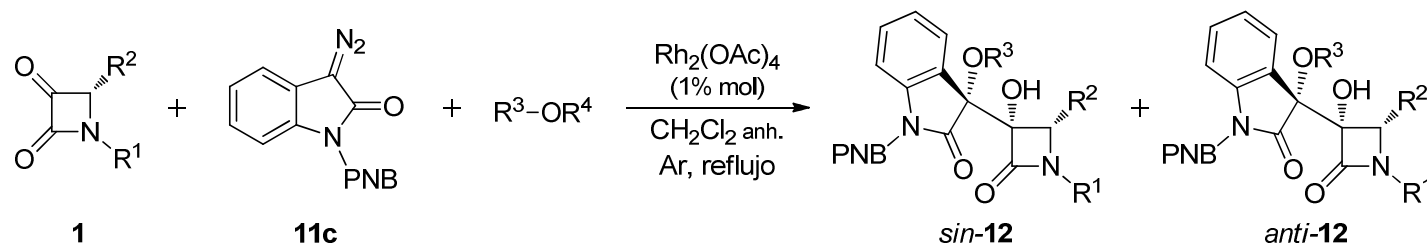
Tabla III.3. Reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** con iluros de oxonio derivados de la α -diazooamida **11b**^a

Entrada	Cetona	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t (h)	Producto	<i>sin/anti</i> ^b	Rto. (%) ^c
1	(+)- 1a	PMP	Diox	Me	H	21	12b	85 : 15	76 : 13
2	(-)- 1b	Bn	Diox	Me	H	23	12c	60 : 40	50 : 33
3	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	Me	H	23	12d	83 : 17	73 : 14
4	(+)- 1a	PMP	Diox	alilo	H	21	12e	65 : 35	65 : 35
5	(+)- 1a	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	H	27	12f	80 : 20	68 : 16
6	(-)- 1b	Bn	Diox	<i>i</i> -Pr	H	23	12g	60 : 40	46 : 33
7	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	H	23	12h	65 : 35	56 : 30
8	(+)- 1a	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	5	12f	90 : 10	57 ^d
9	(-)- 1b	Bn	Diox	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	6	12g	> 95 : 5	60 ^d
10	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	2	12h	> 95 : 5	69 ^d

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/diazocompuesto/alcohol 1.0:2.2:2.2 mmol. o cetona/diazocompuesto/tetraisopropóxido de titanio 1.0:1.2:1.2 mmol. ^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **12** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d Rendimiento de isómero *sin* puro.

En este punto, nos pareció muy interesante estudiar la reacción multicomponente reemplazando el isopropanol por tetraisopropóxido de titanio como reactivo. De esta forma, en la reacción de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, la diazoamida **11b** y $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ se aislaron las correspondientes isopropoxi- β -lactamas **12f** con una relación *sin/anti* 90:10, valor ligeramente superior al obtenido cuando se utilizó isopropanol (Tabla III.3, entrada 8). Hay que destacar que en este caso no hubo inversión de la diastereoselectividad hacia el isómero *anti*, tal y como se había observado en la reacción con diazoacetato de etilo. Sin embargo, el resultado más sorprendente se obtuvo al llevar a cabo la reacción multicomponente con las cetonas (-)-**1b** y (\pm)-**1e**. En este caso, los crudos de reacción mostraron una diastereoselectividad prácticamente total, aislándose exclusivamente los isómeros *sin*-**12g** y *sin*-**12h** con buenos rendimientos tras la purificación cromatográfica (Tabla III.3, entradas 9 y 10). Además, en estos tres casos, se observó una reducción considerable de los tiempos de reacción.

A continuación, decidimos extender el estudio a la diazoamida **11c**, reemplazando el sustituyente de la posición nitrogenada del anillo oxoindólico por el grupo *p*-nitrobenzoílo (más voluminoso y fuertemente electroattractor), con el fin de analizar su posible influencia sobre la diastereoselectividad del proceso. En la Tabla III.4 se recogen los resultados obtenidos en todas las reacciones multicomponente con el diazo-oxoindol **11c**.

Tabla III.4. Reacción multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** con iluros de oxonio derivados de la α -diazooamida **11c**^a

Entrada	Cetona	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t (h)	Producto	<i>sin/anti</i> ^b	Rto. (%) ^c
1	(+)- 1a	PMP	Diox	Me	H	7	12i	80 : 20	77 : 19
2	(-)- 1b	Bn	Diox	Me	H	6	12j	75 : 25	65 : 22
3	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	Me	H	4	12k	75 : 25	92 ^d
4	(+)- 1a	PMP	Diox	alilo	H	4	12l	86 : 14	96 ^d
5	(+)- 1a	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	H	8	12m	85 : 15	95 ^d
6	(-)- 1b	Bn	Diox	<i>i</i> -Pr	H	2	12n	85 : 15	89 ^d
7	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	H	6	12o	80 : 20	79 ^d
8	(+)- 1a	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	2	12m	90 : 10	54 ^e
9	(-)- 1b	Bn	Diox	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	4	12n	> 95 : 5	42 ^e
10	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	2	12o	> 95 : 5	71 ^e

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/diazocompuesto/alcohol 1.0:2.2:2.2 mmol. o cetona/diazocompuesto/tetraisopropóxido de titanio 1.0:1.2:1.2 mmol. ^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **12** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d Rendimiento de la mezcla inseparable de isómeros. ^e Rendimiento de isómero *sin* puro.

La reacción multicomponente de la cetona (+)-**1a**, la α -diazooamida *N*-(*p*-nitrobenzoil) sustituida **11c** y metanol transcurrió limpiamente, obteniéndose los productos de adición **12i** con excelente rendimiento (96%) y con una diastereoselectividad muy similar que en el caso de los productos *N*-metilados **12b** (Tabla III.4, entrada 1). De manera análoga, se observaron resultados similares con la cetona (\pm)-**1e**, en términos de rendimiento y selectividad, a los ya obtenidos con la diazoamida **11b** (Tabla III.4, entrada 3). Sin embargo, al llevar a cabo la reacción con la azetidin-2,3-diona *N*-bencilada (–)-**1b**, en las mismas condiciones, nos encontramos con un aumento notable de la diastereoselectividad en la formación de los productos **12j** respecto de la de sus análogos metilados **12c** (Tabla III.4, entrada 2). De la misma manera, cuando se estudió la reacción de las β -lactamas **1** y el α -diazoo-oxoindol **11c**, tanto con isopropanol como con alcohol alílico, se obtuvieron también buenos rendimientos químicos y un marcado incremento de la relación *sin/anti* en los productos **12l-o** hasta valores comprendidos en torno a 60-72% de exceso diastereomérico (Tabla III.4, entradas 4-7).

Por otro lado, todas las reacciones multicomponente con alcoholes utilizando la diazoamida **11b** necesitaron una noche para alcanzar la conversión total (21-27 horas). Sin embargo, con la diazoamida **11c** estas mismas reacciones se completaron mucho más rápidamente en un intervalo comprendido entre 2 y 8 horas. Por tanto, la diazoamida **11c** parece ser más reactiva debido a la presencia de un grupo acilo fuertemente electroattractor en el nitrógeno indólico.³²⁸ Además, la presencia del grupo *p*-nitrobenzoílo, más voluminoso que el sustituyente metilo, debe ser la causa del aumento de la diastereoselectividad del proceso por efectos estereoelectrónicos.

Desafortunadamente, mientras que todos los *N*-metil derivados **12b-h** pudieron ser separados cromatográficamente en sus correspondientes isómeros *sin* y *anti*, los compuestos **12k-o** se aislaron como mezclas epiméricas inseparables en todas las condiciones cromatográficas ensayadas.

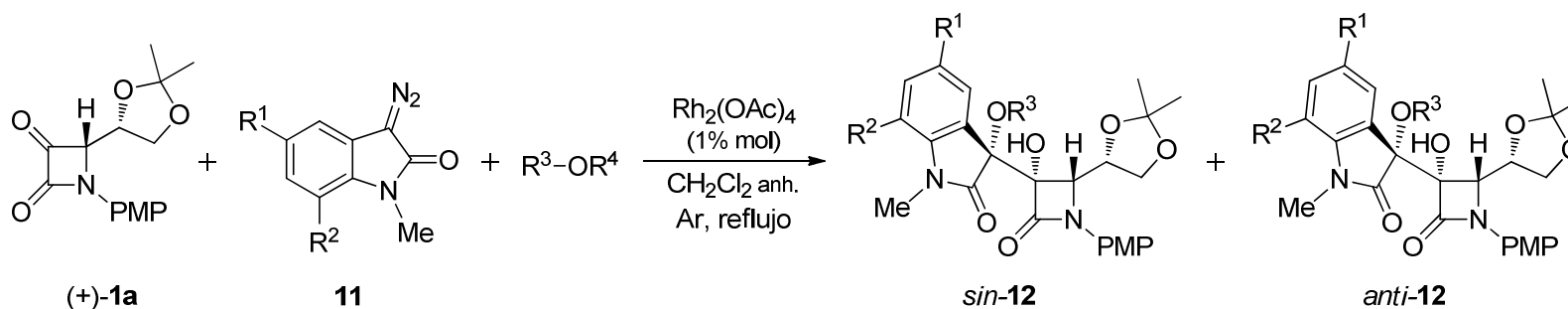
³²⁸ Este hecho ya había sido observado previamente por Muthusamy y col. al estudiar la reactividad del *N*-benzoil-3-diazo-2-oxoindol en reacciones de inserción de carbenoides de rodio en enlaces C–H. Véase: Muthusamy, S.; Gunanathan, S.; Babu, A. S.; Suresh, E.; Dastidar, P. *Chem. Commun.* **2002**, 824.

Es importante comentar que el análisis por ^1H -RMN de los crudos de reacción de todos los ensayos multicomponente realizados con alcoholes mostró, junto con los productos **12**, la presencia de entre un 20-50% molar del 3-alcoxi-2-oxoindol correspondiente como subproducto. De nuevo, la cantidad de este producto de inserción en el enlace O–H del alcohol se minimizó hasta un 5-8% molar utilizando el procedimiento de adición lenta, vía bomba de jeringa, comentado anteriormente para el caso del fenildiazoacetato de metilo.

Por otra parte, estudiamos también la reacción multicomponente de las cetonas **1** y el α -diaz-oxoindol **11c** con tetraisopropóxido de titanio en sustitución del isopropanol. Los correspondientes isopropoxi-derivados **12m-o** se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos en tiempos cortos de reacción. Tal y como se observó para el caso de la diazoamida **11b**, se produjo un excelente control de la diastereoselectividad, prácticamente total, en favor del isómero *sin*-**12** para las cetonas (–)-**1b** y (\pm)-**1e**, y una relación *sin/anti* 90:10 para el caso de la cetona (+)-**1a** (Tabla III.4, entradas 8-10). Hay que destacar que en todas las reacciones donde se utilizó tetraisopropóxido de titanio no se detectó la formación de 3-isopropoxi-2-oxoindol como subproducto de inserción.

Debido a los buenos resultados observados en la reacción multicomponente con las diazoamidas **11b** y **11c**, decidimos explorar también la posible influencia de la sustitución en el anillo aromático de las diazoamidas utilizadas. Para ello, seleccionamos la cetona (+)-**1a** como sustrato modelo y se ensayó su reacción con las *N*-metil-diazoamidas aril-sustituidas **11d-f**, en presencia de metanol o tetraisopropóxido de titanio como tercer componente. Estas diazoamidas presentan sustitución en las posiciones 5 y 7 del anillo 2-oxoindólico. De esta forma, se pudo acceder fácilmente a nuevos híbridos β -lactama-oxoindol **12** con un patrón de sustitución mucho más amplio. Los resultados obtenidos en estos ensayos se recogen en la Tabla III.5.

Tabla III.5. Reacción multicomponente de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** con iluros de oxonio derivados de *N*-metil- α -diazoamidas aril-sustituidas **11d-f**^a



Entrada	Diazoamida	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t (h)	Conv. (%)	Producto	<i>sin/anti</i> ^b	Rto. (%) ^c
1	11d	Cl	H	Me	H	48	73	12p	70 : 30	61 : 26
2	11e	NO ₂	H	Me	H	23	100	12q	85 : 15	83 ^d
3	11f	H	MeO	Me	H	21	100	12r	65 : 35	57 : 31
4	11d	Cl	H	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	5	80	12s	90 : 10	63 ^e
5	11e	NO ₂	H	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	2	100	12t	92 : 8	89 ^e
6	11f	H	MeO	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₃	2	100	12u	95 : 5	65 ^e

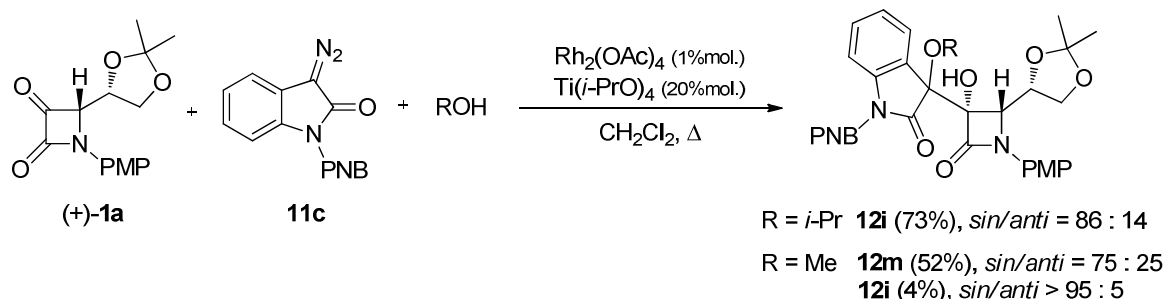
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/diazocompuesto/alcohol 1.0:2.2:2.2 mmol. o cetona/diazocompuesto/tetraisopropóxido de titanio 1.0:1.2:1.2 mmol. ^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **12** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d Rendimiento de la mezcla inseparable de isómeros. ^e Rendimiento de isómero *sin* puro.

En primer lugar, se estudió la reacción de la β -lactama (+)-**1a**, la diazoamida 5-cloro sustituida **11d** y metanol. En este ensayo se observó un comportamiento claramente diferente al de las diazoamidas **11b-c** estudiadas previamente, ya que la reacción evolucionó lentamente y sólo se pudo alcanzar una conversión parcial de la cetona de partida del 73% tras tiempos prolongados de reacción (48h), a pesar de la adición de cantidades adicionales de diazomida **11d** (Tabla III.5, entrada 1). De todos modos, los productos **12p** se obtuvieron con buen rendimiento pero con una diastereoselectividad moderada. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción con las diazoamidas 5-nitrosustituida **11e** y 7-metoxi-sustituida **11f** se consiguió la conversión total del material de partida, obteniéndose los híbridos **12q** y **12r**, respectivamente, con resultados comparables, en términos de rendimiento, selectividad y tiempos de reacción, al de los casos anteriores (Tabla III.5, entradas 2 y 3). Desafortunadamente, la mezcla *sin/anti* **12q** no pudo separarse cromatográficamente.

Por otra parte, la reacción de la β -lactama (+)-**1a**, tetraisopropóxido de titanio y la clorodiazoamida **11d** dio lugar al compuesto **12s** con una conversión del 80% tras 5 horas de reacción, valor que no se vio incrementado a tiempos más largos o tras la adición de cantidades adicionales del alcóxido de titanio (Tabla III.5, entrada 4). Sin embargo, las diazoamidas **11e** y **11f** reaccionaron de manera rápida, con conversión total, para dar los correspondientes híbridos **12t** y **12u** con elevada diastereoselectividad (*sin/anti* = 92:8 y 95:5, respectivamente) (Tabla III.5, entradas 5 y 6).

Debido a nuestro interés por conocer el papel que juega el tetraisopropóxido de titanio en la diastereoselectividad de la reacción, decidimos realizar dos ensayos de reacción multicomponente con alcoholes en presencia de cantidad catalítica de este reactivo (Esquema III.22). Así, la reacción de la cetona (+)-**1a**, la diazoamida **11c** e isopropanol, en presencia de un 20% molar de $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$, dio lugar a los correspondientes isopropoxi-derivados **12m** con una diastereoselectividad similar a cuando se llevó a cabo el mismo ensayo en ausencia de dicho derivado. Asimismo, cuando el proceso se realizó con metanol y cantidad catalítica de tetraisopropóxido de titanio, se aislaron los correspondientes metoxi-derivados **12i** sin variación alguna en la diastereoselectividad, junto con los isopropoxi-derivados **12m** en muy baja proporción. Estos resultados parecen indicar que tanto el alcohol como el

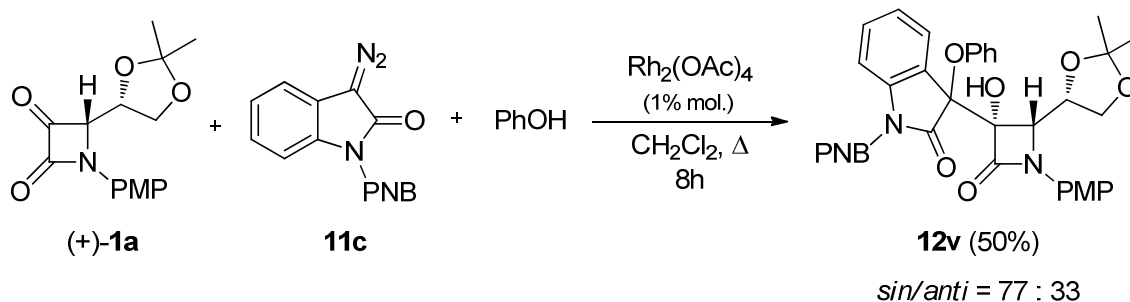
tetraisopropóxido de titanio reaccionan de manera independiente, por lo que la cantidad catalítica de $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ no controla la diastereoselectividad de la reacción (Esquema III.22).



Esquema III.22

Por lo tanto puede concluirse que la reacción multicomponente estudiada admite un amplio patrón de sustitución en las posiciones N1 y C4 del anillo β-lactámico de las cetonas **1** y en las posiciones N1, C5 y C7 del anillo oxoindólico, así como la utilización de alcoholes primarios, secundarios y alcóxidos de titanio (IV). El 5-cloro-3-diazo-oxoindol **11d** resultó ser el menos reactivo de la serie.

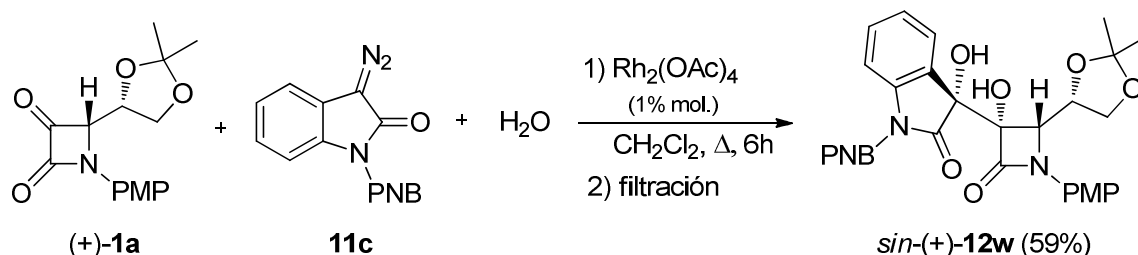
Tras haber completado el estudio de la reacción multicomponente de las azetidin-2,3-dionas **1** con α-diazoamidas **11** y alcoholes, nos propusimos como siguiente objetivo la extensión de este proceso utilizando fenoles en lugar de alcoholes, lo que nos permitiría acceder a híbridos β-lactama-oxoindol fenoxi-sustituídos en la posición C3'. De este modo, se hizo reaccionar la cetona (+)-**1a** con la *N*-acil-diazoamida **11c** en presencia de fenol como tercer componente. Se aisló el híbrido β-lactama-oxoindol **12v** como mezcla inseparable de isómeros *sin/anti*, con rendimiento moderado (50%) y con una diastereoselectividad similar a la obtenida con alcoholes primarios o secundarios (77:33) (Esquema III.23).



Esquema III.23

Este resultado constituye el primer ejemplo descrito de adición nucleófila de un iluro de oxonio derivado de un fenol. Sin embargo, todos los esfuerzos realizados para extender este proceso con fenoles sustituidos, tanto con grupos dadores como aceptores de electrones, resultaron infructuosos, obteniéndose en todos los casos mezclas complejas de reacción.

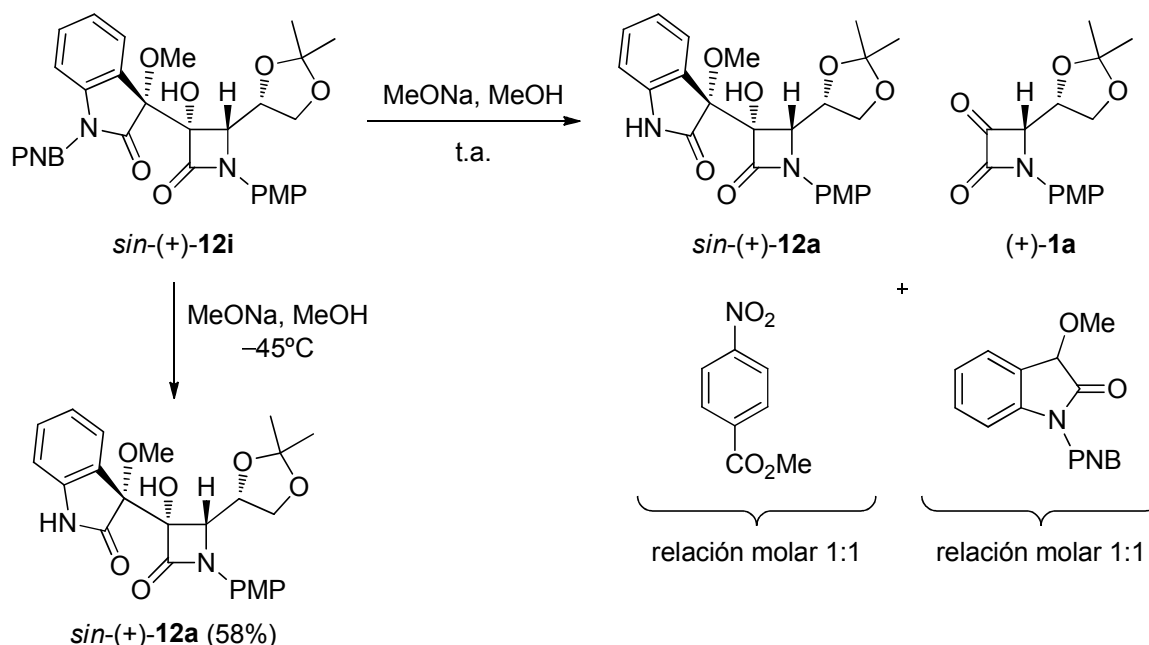
También decidimos probar la reacción multicomponente con agua como agente nucleófilo para la formación del iluro de oxonio, ya que había dado buenos resultados en el caso del diazoacetato de etilo. En el Esquema III.24 se representa la reacción multicomponente entre la cetona (+)-**1a**, el diazo-oxoindol **11c** y agua, que dio lugar a una mezcla compleja de reacción. Durante esta MCR, se observó la aparición del diol *sin*-(+)-**12w** como un sólido altamente insoluble, que se separó del resto de la disolución por filtración. Sin embargo, no pudo identificarse la presencia del correspondiente diol *anti* ni en el crudo de reacción ni tras los intentos de purificación cromatográfica de la mezcla. La escasa solubilidad del diol *sin*-(+)-**12w** en todos los disolventes orgánicos ensayados impidió llevar a cabo reacciones posteriores de derivatización con este producto.



Esquema III.24

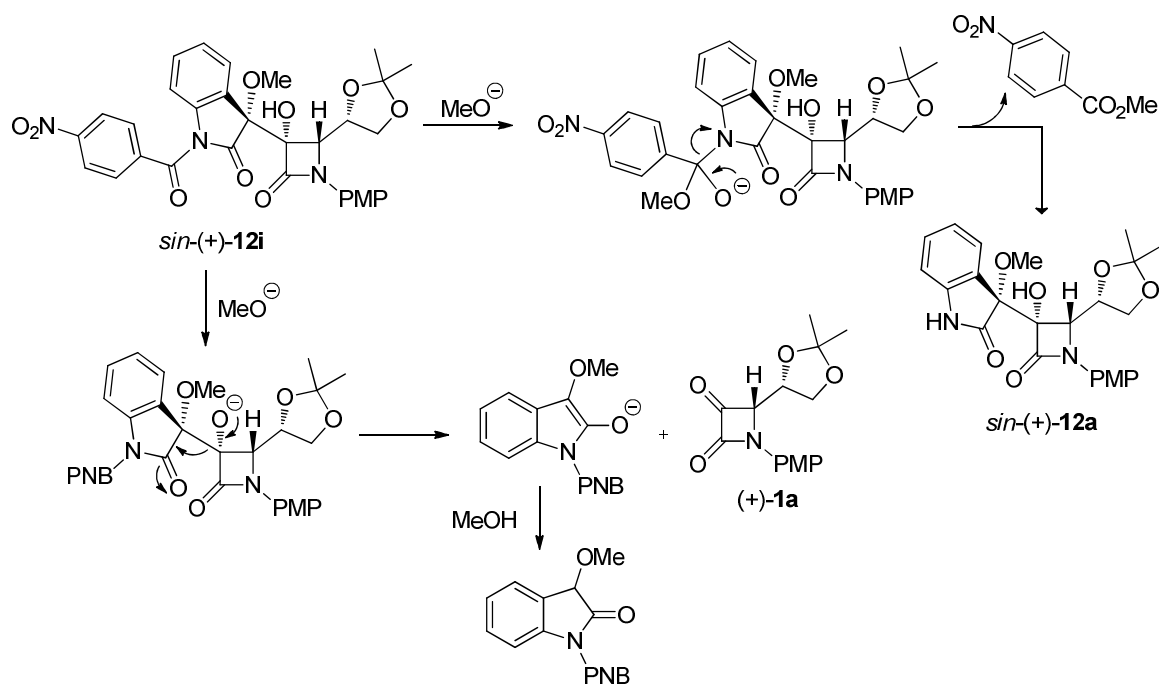
Finalmente, decidimos abordar la desprotección del grupo *p*-nitrobenzoílo en el híbrido *sin*-(+)-**12i**, con el fin de acceder al compuesto *sin*-(+)-**12a** y demostrar así que el producto obtenido en la reacción multicomponente con la diazoamida NH libre **11a** corresponde al isómero *sin* mayoritario. Para ello, se llevó a cabo la reacción de compuesto *sin*-(+)-**12i** con metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente (Esquema III.25). Además del compuesto *sin*-(+)-**12a** esperado y el *p*-nitrobenzoato de metilo, se obtuvo también la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** junto con 1-(*p*-nitrobenzoil)-3-metoxi-2-oxoindol (en cantidades equimoleculares) como subproductos de la reacción. Afortunadamente, las cantidades de estos productos secundarios se pudieron

minimizar llevando a cabo la reacción a -45°C , aislando el híbrido β -lactama-oxoindol *sin*-(+)-**12a** con buen rendimiento (Esquema III.25). Además, hay que destacar que no hubo apertura del anillo β -lactámico en estas condiciones de reacción.



Esquema III.25

El mecanismo que explica la formación de estos cuatro productos, a través de dos vías de reacción competitivas, se muestra en el Esquema III.26. Por una lado, la desprotección del grupo *p*-nitrobenzoílo debe transcurrir a través de un mecanismo clásico de adición-eliminación, dando lugar a cantidades equimoleculares del híbrido *sin*-(+)-**12a** y de *p*-nitrobenzoato de metilo. Por otro lado, el metóxido sódico utilizado actuaría como base desprotonando el grupo hidroxilo de la posición C3 del anillo de β -lactama. El alcóxido así generado evolucionaría por reacción retroaldólica hacia la formación de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, expulsando como grupo saliente un anión de tipo enolato, cuya protonación final conduce al 1-(*p*-nitrobenzoil)-3-metoxi-2-oxoindol. De este modo, se ha podido comprobar la sensibilidad de los híbridos β -lactama-oxoindol **12** en medio básico.



Esquema III.26

III.2.3.2. Estructura y configuración de los híbridos β -lactama-oxoindol **12**

Todos los compuestos **12** se caracterizaron debidamente utilizando las técnicas habituales en química orgánica. Las diferentes señales de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se asignaron para cada caso con ayuda de experimentos bidimensionales HMQC y HMBC.

Con el fin de establecer la configuración de los centros estereogénicos creados (C3 y $\text{C3}'$) en los híbridos **12**, decidimos intentar cristalizar todos los compuestos sólidos obtenidos para poder efectuar un análisis por difracción de rayos X. Afortunadamente, y tras sucesivas cristalizaciones, se logró obtener el compuesto *sin*-(+)-**12f** en forma de monocristal, por lo que pudimos elucidar las configuraciones de los dos nuevos centros estereogénicos cuaternarios (Figura III.10).

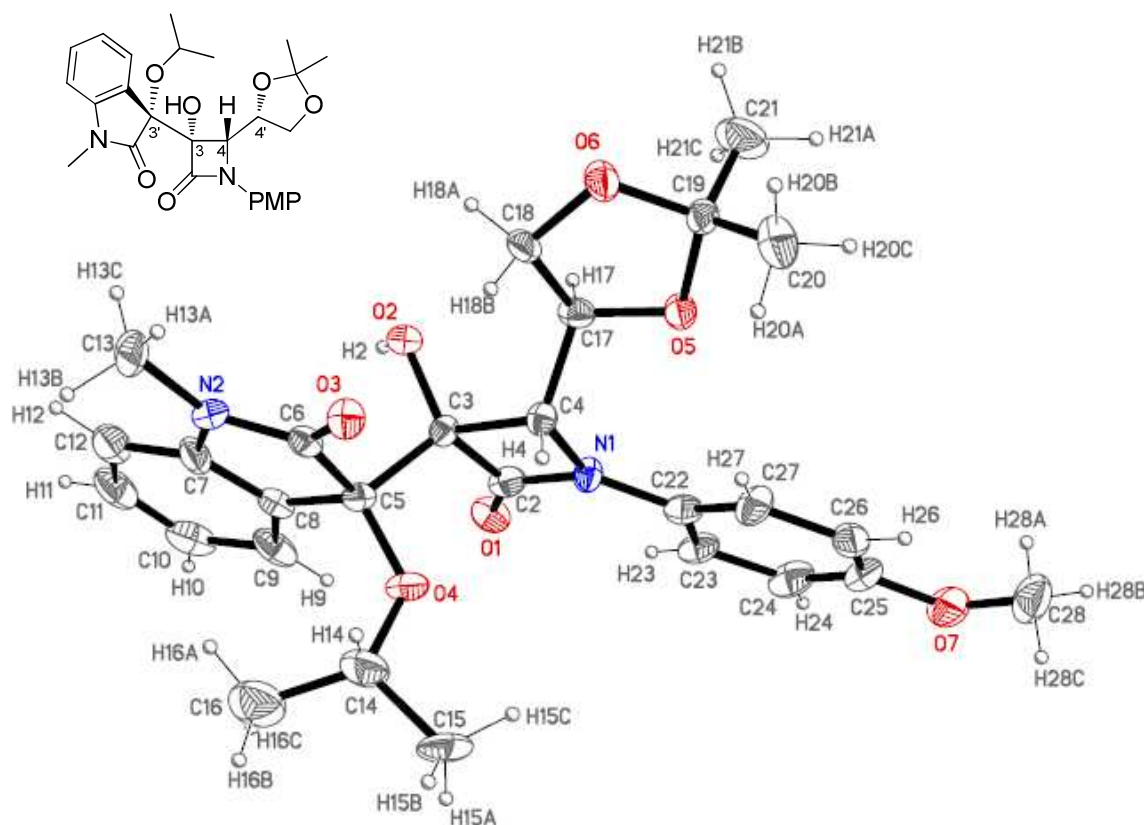
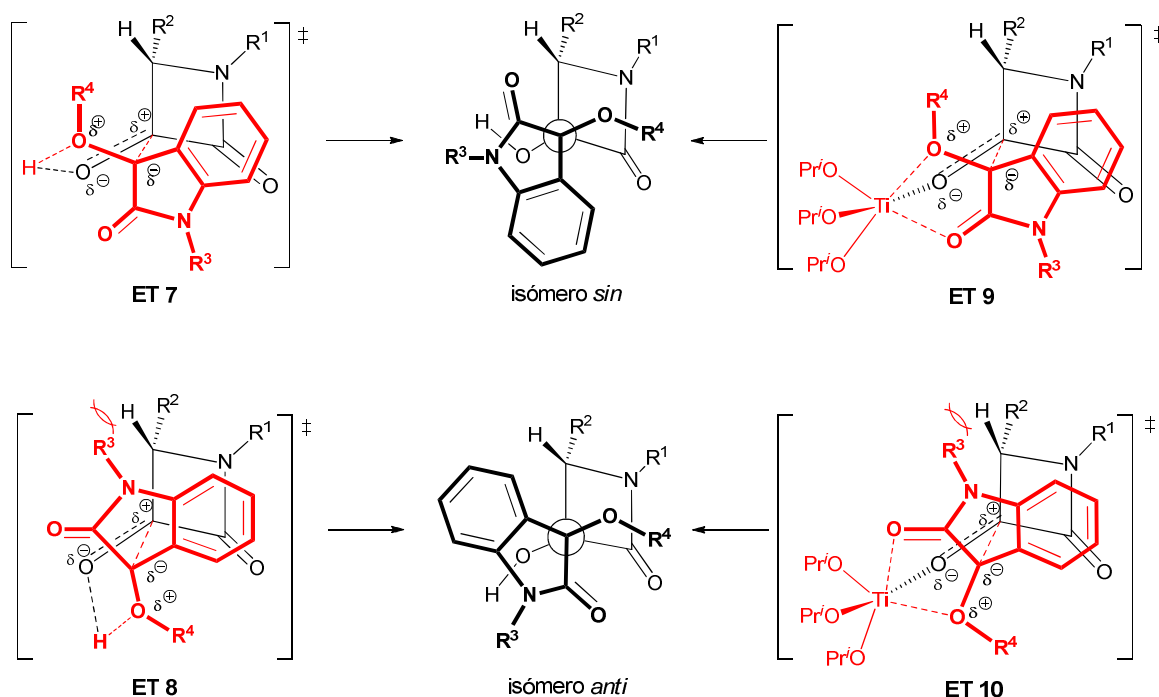
*sin*-(+)-**12f**

Figura III.10

Como puede apreciarse en el diagrama, la configuración de C3 en los híbridos **12** es la misma que para los aductos multicomponente **9**. De nuevo, la adición del iluro de oxonio transcurre por la cara opuesta al grupo ubicado en posición C4 del anillo β -lactámico, existiendo un control total de la diastereoselectividad facial en dicho centro. Es por ello que todos los isómeros **12** presentan configuración *S* en el centro carbinólico C3.

Con respecto al otro nuevo centro estereogénico cuaternario, C3' (C5 en el diagrama ORTEP), podemos observar que el isómero *sin*-(+)-**12f** presenta configuración *R* en dicho carbono. Esta misma configuración se ha asignado, por extensión, a los restantes isómeros *sin* mayoritarios, mientras que se estableció la configuración opuesta *S* a los correspondientes isómeros *anti* minoritarios.

Si se representa en el plano el grupo carbonilo de la nueva cadena lateral incorporada en C3, puede observarse que tanto los isómeros *sin*-**9** como *sin*-**12** presentan la misma configuración en dicho centro, quedando los sustituyentes hidroxilo y alcoxilo orientados del mismo lado. Esto nos sugiere que la adición nucleófila de los iluros de oxonio derivados del oxoindol debe transcurrir a través de una aproximación muy similar a la propuesta para los iluros de oxonio procedentes del diazoacetato de etilo. Además, la presencia del grupo PNB más voluminoso en el átomo de nitrógeno oxoindólico aumenta la diastereoselectividad de la reacción multicomponente. Teniendo en cuenta modelos propuestos en la bibliografía, que predicen la estereoquímica de las reacciones de ciclopropanación de alquenos con compuestos diazocarbonílicos,³²⁹ se han postulado unos modelos de estado de transición rígidos de cinco eslabones, similares a los descritos para el caso de los compuestos **9**, los cuales se representan en el Esquema III.27.



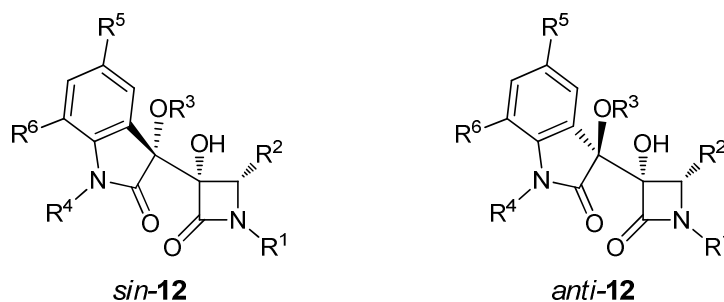
Esquema III.27

³²⁹ Para un modelo mecanístico relacionado, que justifica el resultado estereoquímico de la reacción de ciclopropanación de alquenos con diazoderivados a partir de los efectos estereoelectrónicos en los estados de transición, véanse: (a) Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Bagheri, V.; Dorow, R. L. *Organometallics* **1984**, 3, 53. (b) Tamblin, W. H.; Hoffmann, S. R.; Doyle, M. P. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 216, 64.

La interacción entre el iluro de oxonio derivado del diazo-oxoindol con el átomo de hidrógeno H4 del anillo β -lactámico debe tener lugar a través del estado de transición **ET 7**, con formación preferente del isómero *sin*, donde los efectos estéricos estarían minimizados con respecto al estado de transición **ET 8**. Este último estado de transición presentaría una interacción desestabilizante debido a la proximidad entre H4 y el sustituyente R³ de la posición nitrogenada del oxoindol. Esta interacción justificaría también el incremento de la relación *sin/anti* al aumentar el volumen estérico del sustituyente R³ en dicha posición. Por la misma razón, cuando la reacción tiene lugar en presencia de tetraisopropóxido de titanio, se encontraría favorecido el estado de transición **ET 9** frente a **ET 10**. Es importante destacar que en ambos estados de transición se plantea la coordinación del grupo carbonilo del oxoindol al átomo de titanio.

Finalmente se han intentado correlacionar los desplazamientos químicos de todos los compuestos **12** con la configuración del nuevo centro estereogénico creado en posición C3'. De esta forma, se han recogido en la Tabla III.6 los valores de desplazamiento químico de ¹³C-RMN para dicho centro estereogénico. Se observa un desapantallamiento sistemático de la señal de resonancia del carbono C3' para todos los isómeros *sin* mayoritarios, con la excepción de los híbridos **12d** y **12h**, que presentan el sustituyente aromático *p*-tolilo en la posición C4 del anillo β -lactámico. Esta tendencia es la opuesta a la observada en las β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas **5**, **6** y **9**, donde es el isómero *anti* el que presenta la señal de C3' más desapantallada.

Tabla III.6. Desplazamientos químicos δ (ppm) de ^{13}C -RMN para C3' ^a



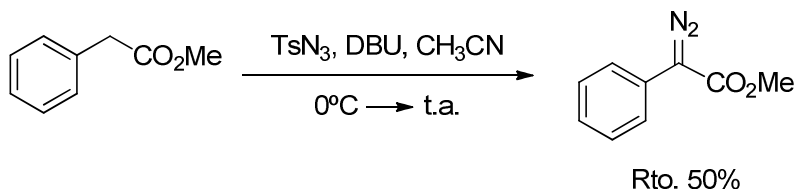
Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	<i>sin</i>	<i>anti</i>
12a	PMP	Diox	Me	H	H	H	87.1	–
12b	PMP	Diox	Me	Me	H	H	87.2	86.4
12c	Bn	Diox	Me	Me	H	H	88.1	87.0
12d	PMP	<i>p</i> -tolilo	Me	Me	H	H	86.9	87.6
12e	PMP	Diox	alilo	Me	H	H	87.5	86.5
12f	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	87.8	86.5
12g	Bn	Diox	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	88.6	87.2
12h	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	87.3	87.6
12i	PMP	Diox	Me	PNB	H	H	87.9	86.8
12j	Bn	Diox	Me	PNB	H	H	88.7	88.0
12k	PMP	<i>p</i> -tolilo	Me	PNB	H	H	87.6	–
12l	PMP	Diox	alilo	PNB	H	H	88.0	86.8 ^b
12m	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	PNB	H	H	88.4	–
12n	Bn	Diox	<i>i</i> -Pr	PNB	H	H	88.8	–
12o	PMP	<i>p</i> -tolilo	<i>i</i> -Pr	PNB	H	H	87.8	–
12p	PMP	Diox	Me	Me	Cl	H	87.3	86.4
12q	PMP	Diox	Me	Me	NO ₂	H	86.9	–
12r	PMP	Diox	Me	Me	H	MeO	87.4	86.4
12s	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	H	87.8	–
12t	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	Me	NO ₂	H	87.3	–
12u	PMP	Diox	<i>i</i> -Pr	Me	H	MeO	87.9	–
12v	PMP	Diox	Ph	PNB	H	H	88.3 ^b	87.0 ^b
12w	PMP	Diox	H	PNB	H	H	87.2 ^c	–

^a Desplazamientos químicos obtenidos a partir de los espectros de RMN a 75 MHz para ^{13}C en CDCl_3 como disolvente. ^b Dato obtenido a partir del espectro de ^{13}C -RMN de una mezcla inseparable de isómeros. ^c Espectro de ^{13}C -RMN registrado en d^6 -DMSO.

III.3. PARTE EXPERIMENTAL

III.3.1. Síntesis del fenildiazoacetato de metilo

El fenildiazoacetato de metilo utilizado como reactivo se preparó a partir de fenilacetato de metilo y tosilazida en medio básico, siguiendo el protocolo descrito en la bibliografía (Esquema III.28).³³⁰ Este reactivo se preparó con un rendimiento moderado y se almacenó a baja temperatura para evitar su descomposición.

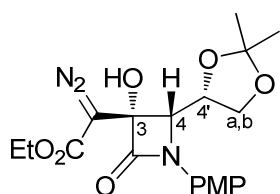


Esquema III.28

III.3.2. Procedimiento de síntesis de diazo-β-lactamas 8

Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona **1** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (3.8 mL), bajo atmósfera de argón y con agitación, se añade DBU (0.1 mmol) y diazoacetato de etilo (2 mmol) disuelto en acetonitrilo (8.4 mL). La mezcla de reacción se deja con agitación, a temperatura ambiente, hasta desaparición completa del material de partida. Posteriormente, se añade disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3.3 mL), y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 4 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

(-)-(3*S*,4*S*)-3-(Diazo-etoxicarbonil-metil)-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, (-)-**8a**



A partir de 236 mg (0.81 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 275 mg (84%) del compuesto (-)-**8a** como un aceite verde.

$[\alpha]_D = -2.1$ (*c* 1.6, CHCl₃).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.24 (3H, t, ³*J*=7.1 Hz, MeCH₂), 1.37 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 3.80 (3H, s, MeO), 4.03 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=6.1 Hz, Ha), 4.24 (2H, q, ³*J*=7.1 Hz, CH₂Me), 4.24-4.32 (1H, m, H4'), 4.47-4.59 (2H, m, H4, Hb), 5.18 (1H, s_{ancho}, OH), 6.87 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.53 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃, 25°C) 14.3 (MeCH₂), 25.2 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 61.3 (CH₂Me), 66.5 (CH₂O), 67.7 (C4), 76.2 (C4'), 78.7 (C3), 109.9 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.5 (2 CH_{Ar} PMP), 130.3 (C_{Ar} PMP), 157.1 (C_{Ar} PMP), 164.7 (NC=O), 165.1 (OC=O).

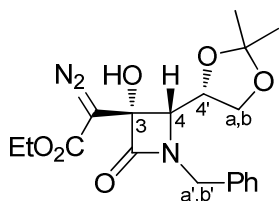
IR (CHCl₃) 3298 (OH), 2108 (C=N₂), 1729, 1694 (NC=O, OC=O).

³³⁰ Starmans, W. A. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1998**, 54, 629.

EM-IE (m/z) 405 (M^+ , 6), 337 (13), 277 (100), 231 (98), 149 ($[PMP-N=C=O]^+$, 35), 134 (64), 101 (69).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{19}H_{24}N_3O_7^+$
(ESI) Calculado: 406.1614; Encontrado: 406.1594

(-)-(3S,4S)-1-Bencil-3-(diaz-etoxicarbonil-metil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, (-)-8b



A partir de 98 mg (0.36 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1b**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 69 mg (50%) del compuesto (-)-**8b** como un aceite verde.

$[\alpha]_D = -98.7$ (c 0.9, $CHCl_3$).

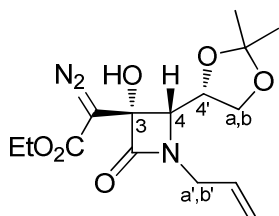
1H -RMN 1.26 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, $MeCH_2$), 1.35 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 3.75 (200 MHz, $CDCl_3$, 25°C) (1H, d, $^3J=5.9$ Hz, H4), 3.87 (1H, dd, $^2J=9.0$ Hz, $^3J=5.1$ Hz, Ha), 4.10-4.23 (3H, m, CH_2Me , Hb), 4.22 (1H, d, $^2J=14.9$ Hz, Ha'), 4.44 (1H, q, $^3J=6.0$ Hz, H4'), 4.74 (1H, s_{ancho} , OH), 4.89 (1H, d, $^2J=14.9$ Hz, Hb'), 7.30-7.32 (5H, m, Ph).

^{13}C -RMN 14.4 ($MeCH_2$), 24.9 (Me), 26.4 (Me), 45.2 (CH_2N), 61.2 (CH_2Me), 66.1 (50 MHz, $CDCl_3$, 25°C) (C4), 66.3 (CH_2O), 75.3 (C4'), 80.0 (C3), 110.0 (CMe_2), 127.9 (CH_{Ar} Ph), 128.6, 128.7 (4 CH_{Ar} Ph), 135.0 (C_{Ar} Ph), 165.0 ($NC=O$), 166.7 ($OC=O$).

IR ($CHCl_3$) 3293 (OH), 2106 ($C=N_2$), 1742, 1696 ($NC=O$, $OC=O$).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{19}H_{24}N_3O_6^+$
(ESI) Calculado: 390.1665; Encontrado: 390.1637

(-)-(3S,4S)-1-Alil-3-(diaz-etoxicarbonil-metil)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, (-)-8c



A partir de 45 mg (0.20 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1d**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 42 mg (62%) del compuesto (-)-**8c** como un aceite verde.

$[\alpha]_D = -145.3$ (c 0.6, $CHCl_3$).

1H -RMN 1.30 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, $MeCH_2$), 1.14 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 3.73 (200 MHz, $CDCl_3$, 25°C) (1H, dd, $^2J=15.4$ Hz, $^3J=7.8$ Hz, Ha'), 3.93 (1H, d, $^3J=6.1$ Hz, H4), 3.98 (1H, dd, $^2J=9.0$ Hz, $^3J=5.1$ Hz, Ha), 4.16-4.30 (4H, m, CH_2Me , Hb, Hb'), 4.46 (1H, q, $^3J=5.9$ Hz, H4'), 4.95 (1H, s_{ancho} , OH), 5.23-5.33 (2H, m, $=CH_2$), 5.74-5.93 (1H, m, $=CH$).

¹³C-RMN 14.4 (MeCH₂), 25.0 (Me), 26.6 (Me), 44.1 (CH₂N), 61.1 (CH₂Me), 66.2 (50 MHz, (C4), 66.4 (CH₂O), 75.5 (C4'), 79.4 (C3), 110.0 (CMe₂), 119.2 (=CH), CDCl₃, 25°C) 131.1 (=CH₂), 164.8 (NC=O), 167.3 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3290 (OH), 2107 (C=N₂), 1744, 1695 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₅H₂₂N₃O₆⁺
(ESI) Calculado: 340.1509; Encontrado: 340.1477

III.3.3. Procedimiento de síntesis de β-lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas **9** por reacción multicomponente

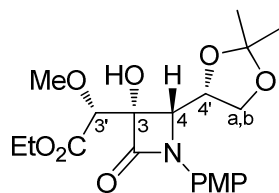
Método A. Sobre una mezcla a reflujo de azetidin-2,3-diona **1** (1 mmol), el correspondiente alcohol o agua (1.2 mmol) y cantidad catalítica de Rh₂(OAc)₄ (0.01 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón, se añade diazoacetato de etilo (1.2 mmol). Tras dos horas de reacción, se añade nuevamente el correspondiente alcohol o agua (1.2 mmol) y diazoacetato de etilo (1.2 mmol). La mezcla se deja a reflujo y con agitación hasta desaparición completa del material de partida. Concluida la reacción, se enfría la mezcla a temperatura ambiente, y se filtra a vacío sobre una capa de celita. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Método B. Sobre una mezcla a reflujo de azetidin-2,3-diona **1** (1 mmol), isopropóxido de titanio (IV) (1.2 mmol) y cantidad catalítica de Rh₂(OAc)₄ (0.01 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón, se añade diazoacetato de etilo (1.2 mmol). Tras dos horas de reacción, se añade nuevamente isopropóxido de titanio (IV) (1.2 mmol) y diazoacetato de etilo (1.2 mmol). La mezcla se deja a reflujo y con agitación hasta desaparición completa del material de partida. Concluida la reacción, se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (27 mL) y se lava con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (18 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 18 mL), y el conjunto de extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Método C. Sobre una mezcla a reflujo de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol), metanol (2.4 mmol) y cantidad catalítica de Rh₂(OAc)₄ (0.01 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón, se añade fenildiazoacetato de metilo (4.0 mmol) durante 2 horas, utilizando una bomba de jeringa. La mezcla se deja a reflujo y con agitación durante 3 horas. Concluida la reacción, se enfría la mezcla a temperatura ambiente, y se filtra a vacío sobre una capa de celita. El disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-1-etoxicarbonil-1-metoximetil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-**9a**, y (+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*S*)-1-etoxicarbonil-1-metoximetil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-**9a**

Método A. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **9a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 90:10. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 56 mg (80%) del compuesto *sin*-(+)-**9a** y 6 mg (8%) del compuesto *anti*-(+)-**9a**.



Isómero ***sin*-(+)-9a (M, menos polar).**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +108.4$ (c 1.2, CHCl₃).

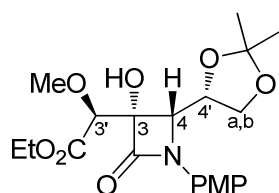
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.34 (3H, s, Me), 1.34 (3H, t, ³J=7.1 Hz, MeCH₂), 1.44 (3H, s, Me), 3.40 (3H, s, MeO-C3'), 3.79 (3H, s, MeO), 3.80 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=7.1 Hz, Ha), 4.12 (1H, s, H3'), 4.18 (1H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.31 (2H, m, CH₂Me), 4.42 (1H, q, ³J=7.2 Hz, H4'), 4.58 (1H, d, ³J=6.6 Hz, H4), 4.96 (1H, s_{ancho}, OH), 6.85 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.54 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 14.2 (MeCH₂), 25.3 (Me), 26.4 (Me), 55.4 (MeO), 58.8 (MeO-C3'), 61.8 (CH₂Me), 62.7 (C4), 66.4 (CH₂O), 76.3 (C4'), 79.8 (C3'), 84.3 (C3), 109.7 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.4 (2 CH_{Ar} PMP), 130.4 (C_{Ar} PMP), 156.8 (C_{Ar} PMP), 165.9 (NC=O), 170.1 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3314 (OH), 1731 (NC=O, OC=O).

EM-IE (m/z) 409 (M⁺, 30), 149 ([PMP-N=C=O]⁺, 100).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₀H₂₇NNaO₈⁺
(ESI) Calculado: 432.1634; Encontrado: 432.1629



Isómero ***anti*-(+)-9a (m, más polar).**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +81.7$ (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN (700 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.18 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.34 (3H, s, Me), 1.48 (3H, s, Me), 3.55 (3H, s, MeO-C3'), 3.76 (1H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=6.4 Hz, Ha), 3.80 (3H, s, MeO), 3.89 (1H, s_{ancho}, OH), 4.10 (1H, s, H3'), 4.12-4.23 (3H, m, CH₂Me, Hb), 4.30 (1H, d, ³J=7.2 Hz, H4), 4.42 (1H, q, ³J=6.9 Hz, H4'), 6.86 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.59 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

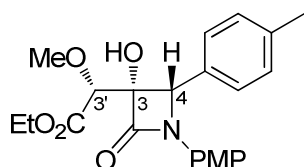
¹³C-RMN (175 MHz, CDCl₃, 25°C) 14.0 (MeCH₂), 25.0 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 59.5 (MeO-C3'), 62.2 (CH₂Me), 63.5 (C4), 66.5 (CH₂O), 76.6 (C4'), 80.8 (C3'), 84.2 (C3), 109.9 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 119.8 (2 CH_{Ar} PMP), 130.7 (C_{Ar} PMP), 156.6 (C_{Ar} PMP), 164.2 (NC=O), 168.9 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3350 (OH), 1747 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₂₈NO₈⁺
(ESI) Calculado: 410.1815; Encontrado: 410.1803

(±)-(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-1-Etoxicarbonil-1-metoxi-metil]-3-hidroxi-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-9b**, y (±)-(3*S*,4*S*)-3-[(*S*)-1-Etoxicarbonil-1-metoxi-metil]-3-hidroxi-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(±)-**9b****

Método A. A partir de 56 mg (0.20 mmol) de azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **9b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 85:15. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 40 mg (60%) del compuesto *sin*-(±)-**9b** y 7 mg (11%) del compuesto *anti*-(±)-**9b**.



Isómero ***sin*-(±)-9b (M, menos polar).**

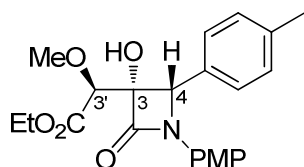
Aceite poco coloreado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.31 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 2.35 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 2.73 (1H, s_{ancho}, OH), 3.52 (3H, s, MeO-C3'), 3.76 (3H, s, MeO), 4.23 (1H, s, H3'), 4.29 (2H, q, ³J=7.2 Hz, CH₂Me), 5.49 (1H, s, H4), 6.80 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.19 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.23 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.29 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 14.2 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 55.4 (MeO), 59.2 (MeO-C3'), 61.7 (CH₂Me), 62.9 (C4), 79.4 (C3'), 85.4 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 119.1 (2 CH_{Ar} PMP), 127.8 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.6 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.9, 130.4 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.6 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.4 (C_{Ar} PMP), 164.4 (NC=O), 170.2 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3339 (OH), 1726 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₂H₂₃NO₆⁺
(ESI) Calculado: 400.1760; Encontrado: 400.1762



Isómero ***anti*-(±)-9b (m, más polar).**

Aceite poco coloreado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.20 (3H, t, ³J=7.1 Hz, MeCH₂), 2.35 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.59 (3H, s, MeO-C3'), 3.75 (3H, s, MeO), 4.18-4.29 (2H, m, CH₂Me), 4.26 (1H, s, H3'), 5.24 (1H, s, H4), 6.82 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.18 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.22 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.27 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

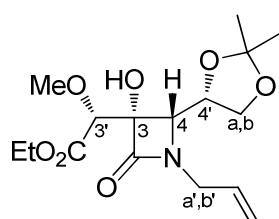
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 14.1 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 55.4 (MeO), 59.6 (MeO-C3'), 62.0 (CH₂Me), 63.8 (C4), 81.5 (C3'), 85.5 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 118.8 (2 CH_{Ar} PMP), 127.8 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.5 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.9, 130.3 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.6 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.3 (C_{Ar} PMP), 163.4 (NC=O), 169.1 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3377 (OH), 1751 (NC=O, OC=O).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{22}H_{23}NO_6^+$
(ESI) Calculado: 400.1760; Encontrado: 400.1740

(-)-(3*S*,4*S*)-1-Alil-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-1-etoxycarbonil-1-metoxi-metil]-3-hidroxi-2-azetidinona, *sin*-(-)-9c**, y (-)-(3*S*,4*S*)-1-Alil-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*S*)-1-etoxycarbonil-1-metoxi-metil]-3-hidroxi-2-azetidinona, *anti*-(-)-**9c****

Método A. A partir de 52 mg (0.23 mmol) de azetidin-2,3-diona (-)-**1d** se aisló el producto **9c** como una mezcla de isómeros *sin*/*anti* en proporción 86:14. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 36 mg (46%) del compuesto *sin*-(-)-**9c** y 6 mg (8%) del compuesto *anti*-(-)-**9c**.



Isómero ***sin*-(-)-9c** (**M**, menos polar).

Aceite incoloro.

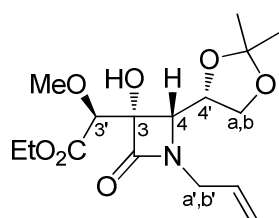
$[\alpha]_D = -11.4$ (c 1.1, $CHCl_3$).

1H -RMN 1.34 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, $MeCH_2$), 1.34 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 3.46 (3H, s, $MeO-C3'$), 3.67 (1H, dd, $^2J=15.6$ Hz, $^3J=7.4$ Hz, Ha'), 3.80 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=5.1$ Hz, Ha), 4.04 (1H, s, $H3'$), 4.08 (1H, d, $^3J=5.1$ Hz, $H4$), 4.11 (1H, dd, $^2J=8.9$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, Hb), 4.28 (2H, q, $^3J=7.1$ Hz, CH_2Me), 4.27-4.38 (2H, m, $H4'$, Hb'), 5.21-5.35 (2H, m, $=CH_2$), 5.68-5.81 (1H, m, $=CH$).

^{13}C -RMN 14.2 ($MeCH_2$), 25.0 (Me), 26.5 (Me), 43.7 (CH_2N), 58.9 ($MeO-C3'$), 61.2 ($C4$), 61.6 (CH_2Me), 66.4 (CH_2O), 75.2 ($C4'$), 79.4 ($C3'$), 85.2 ($C3$), 110.0 (CMe_2), 118.4 ($=CH_2$), 131.5 ($=CH$), 168.2 ($NC=O$), 170.3 ($OC=O$).

IR ($CHCl_3$) 3263 (OH), 1739 ($NC=O$, $OC=O$).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{16}H_{26}NO_7^+$
(ESI) Calculado: 344.1709; Encontrado: 344.1687



Isómero ***anti*-(-)-9c** (**m**, más polar).

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -21.7$ (c 0.4, $CHCl_3$).

1H -RMN 1.26 (3H, s Me), 1.34 (3H, t, $^3J=7.0$ Hz, $MeCH_2$), 1.34 (3H, s, Me), 3.45-3.47 (1H, m, Ha'), 3.54 (3H, s, $MeO-C3'$), 3.70 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=5.5$ Hz, Ha), 3.81 (1H, d, $^3J=7.3$ Hz, $H4$), 3.99 (1H, s, $H3'$), 4.12 (1H, dd, $^2J=8.7$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, Hb), 4.14-4.38 (4H, m, CH_2Me , $H4'$, Hb'), 5.21-5.30 (2H, m, $=CH_2$), 5.73-5.81 (1H, m, $=CH$).

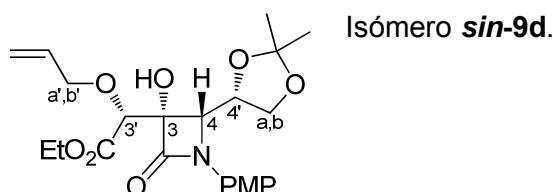
¹³C-RMN 14.1 (MeCH₂), 25.0 (Me), 26.7 (Me), 43.6 (CH₂N), 59.4 (MeO-C3'), 61.8 (125 MHz, (C4), 61.9 (CH₂Me), 66.4 (CH₂O), 76.1 (C4'), 81.0 (C3'), 84.9 (C3), CDCl₃, 25°C) 109.8 (CMe₂), 118.8 (=CH₂), 131.4 (=CH), 166.8 (NC=O), 169.2 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3320 (OH), 1746 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₁₆H₂₅NNaO₇⁺
(ESI) Calculado: 366.1529; Encontrado: 366.1533

(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(R)-1-etoxicarbonil-1-aliloxi-metil]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-9d

Método A. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **9d** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 85:15. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 50 mg (67%) de la mezcla inseparable de isómeros **9d** como una aceite poco coloreado.



¹H-RMN 1.34 (3H, t, ³J=7.1 Hz, MeCH₂), 1.35 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 3.80 (300 MHz, (3H, s, MeO), 3.80 (1H, dd, ²J=9.5 Hz, ³J=6.4 Hz, Ha), 4.00 (1H, ddt, ²J=12.6 Hz, ³J=5.8 Hz, ⁴J=1.3 Hz, Ha'), 4.14 (1H, ddt, ²J=12.6 Hz, ³J=5.8 Hz, ⁴J=1.2 Hz, Hb'), 4.17 (1H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.24 (1H, s, H3'), 4.30 (2H, q, ³J=7.1 Hz, CH₂Me), 4.43 (1H, q, ³J=6.6 Hz, H4'), 4.55 (1H, s_{ancho}, OH), 4.60 (1H, d, ³J=6.0 Hz, H4), 5.12-5.22 (2H, m, =CH₂), 5.70-5.83 (1H, m, =CH), 6.86 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.52 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

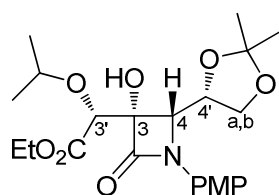
¹³C-RMN 14.1 (MeCH₂), 25.4 (Me), 26.4 (Me), 55.4 (MeO), 61.7 (CH₂Me), 62.8 (75 MHz, (C4), 66.4 (CH₂O), 72.0 (CH₂O-C3'), 76.2 (C4'), 77.1 (C3'), 84.5 (C3), CDCl₃, 25°C) 109.7 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 118.4 (=CH₂), 120.4 (2 CH_{Ar} PMP), 130.4 (C_{Ar} PMP), 133.0 (=CH), 156.8 (C_{Ar} PMP), 165.9 (NC=O), 170.3 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3328 (OH), 1731 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₁₆H₂₅NNaO₇⁺
(ESI) Calculado: 366.1529; Encontrado: 366.1533

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-1-etoxicarbonil-1-isopropoxi-metil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-9e**, y (+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*S*)-1-etoxicarbonil-1-isopropoxi-metil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-**9e****

Método A. A partir de 90 mg (0.30 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **9e** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 75:25. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 84 mg (62%) del compuesto *sin*-(+)-**9e** y 19 mg (14%) del compuesto *anti*-(+)-**9e**. **Método B.** A partir de 97 mg (0.33 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **9e** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 37:63. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 34 mg (23%) del compuesto *sin*-(+)-**9e** y 68 mg (47%) del compuesto *anti*-(+)-**9e**.



Isómero ***sin*-(+)-9e (M, menos polar).**

Sólido blanco.

P.f. 107-109 °C.

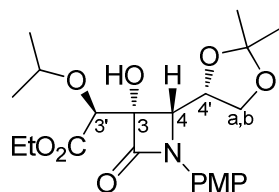
$[\alpha]_D = +94.9$ (c 1.3, CHCl₃).

¹H-RMN 1.01 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.13 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.34 (300 MHz, CDCl₃, 25°C) (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.35 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 3.68-3.83 (2H, m, Ha, CHMe₂), 3.80 (3H, s, MeO), 4.16 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.24 (1H, s, H3'), 4.29 (2H, q, ³J=7.2 Hz, CH₂Me), 4.43 (1H, q, ³J=6.3 Hz, H4'), 4.61 (1H, d, ³J=5.4 Hz, H4), 6.87 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.50 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 14.1 (MeCH₂), 21.8 (MeCH), 22.3 (MeCH), 25.4 (Me), 26.4 (Me), 55.4 (75 MHz, CDCl₃, 25°C) (MeO), 61.6 (CH₂Me), 62.4 (C4), 66.4 (CH₂O), 73.9 (CHMe₂), 76.0 (C3'), 76.1 (C4'), 85.0 (C3), 109.8 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.4 (2 CH_{Ar} PMP), 130.5 (C_{Ar} PMP), 156.8 (C_{Ar} PMP), 166.2 (NC=O), 171.0 (OC=O).

IR (KBr) 3287 (OH), 1731 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₂H₃₁NNaO₈⁺
(ESI) Calculado: 460.1947; Encontrado: 460.1950



Isómero ***anti*-(+)-9e (m, más polar).**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +56.5$ (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN 1.16 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.22 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.25 (300 MHz, CDCl₃, 25°C) (3H, d, ³J=6.4 Hz, MeCH), 1.34 (3H, s, Me), 1.50 (3H, s, Me), 3.74-3.87 (1H, m, CHMe₂), 3.76 (1H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=6.7 Hz, Ha), 3.80 (3H, s, MeO), 4.09-4.20 (2H, m, CH₂Me), 4.22 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.25 (1H, s, H3'), 4.28 (1H, d, ³J=7.9 Hz, H4), 4.42 (1H, q, ³J=7.0 Hz, H4'), 6.86 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.60 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

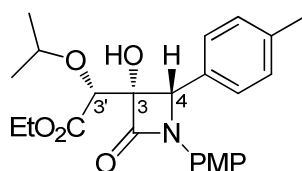
¹³C-RMN 13.9 (MeCH₂), 21.3 (MeCH), 22.5 (MeCH), 25.0 (Me), 26.6 (Me), 55.4 (75 MHz, (MeO), 62.0 (CH₂Me), 63.9 (C₄), 66.6 (CH₂O), 73.7 (CHMe₂), 76.8 (CDCl₃, 25°C) (C_{3'}), 76.9 (C_{4'}), 84.1 (C₃), 109.8 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 119.8 (2 CH_{Ar} PMP), 130.9 (C_{Ar} PMP), 156.6 (C_{Ar} PMP), 164.5 (NC=O), 169.7 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3362 (OH), 1744 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₂H₃₂NO₈⁺
(ESI) Calculado: 438.2128; Encontrado: 438.2114

(±)-(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-1-Etoxicarbonil-1-isopropoxi-metil]-3-hidroxi-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-**9f**, y (±)-(3*S*,4*S*)-3-[(*S*)-1-Etoxicarbonil-1-isopropoxi-metil]-3-hidroxi-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(±)-**9f**

Método A. A partir de 53 mg (0.19 mmol) de azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **9f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 81:19. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 55 mg (68%) del compuesto *sin*-(±)-**9f** y 13 mg (16%) del compuesto *anti*-(±)-**9f**. **Método B.** A partir de 56 mg (0.20 mmol) de azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **9f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 40:60. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 22 mg (26%) del compuesto *sin*-(±)-**9f** y 46 mg (54%) del compuesto *anti*-(±)-**9f**.



Isómero *sin*-(±)-**9f** (**M**, menos polar).

Sólido blanco.

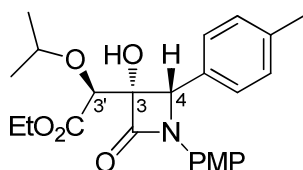
P.f. 140-142 °C.

¹H-RMN 1.11 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.19 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.31 (300 MHz, (3H, t, ³J=7.1 Hz, MeCH₂), 2.35 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.76 (3H, s, MeO), (CDCl₃, 25°C) 3.87 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 4.27 (2H, q, ³J=6.9 Hz, CH₂Me), 4.38 (1H, s, H_{3'}), 5.50 (1H, s, H₄), 6.80 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.19 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.25 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.30 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 14.1 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 22.0 (MeCH), 22.3 (MeCH), 55.4 (MeO), (75 MHz, 61.6 (CH₂Me), 63.1 (C₄), 74.4 (CHMe₂), 76.0 (C_{3'}), 85.8 (C₃), 114.3 (2 CDCl₃, 25°C) CH_{Ar} PMP), 119.0 (2 CH_{Ar} PMP), 127.9 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.6 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.2, 130.4 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.5 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.3 (C_{Ar} PMP), 164.6 (NC=O), 171.0 (OC=O).

IR (KBr) 3331 (OH), 1724 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₄H₂₉NNaO₆⁺
(ESI) Calculado: 450.1893; Encontrado: 450.1899

Isómero **anti-(±)-9f** (m, más polar).

Aceite poco coloreado.

¹H-RMN 1.17 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.22 (3H, d, ³J=6.0 Hz, MeCH), 1.28 (3H, d, ³J=6.0 Hz, MeCH), 2.35 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.09 (1H, s_{ancho}, OH), 3.75 (3H, s, MeO), 3.84 (1H, sept, ³J=6.2 Hz, CHMe₂), 4.14-4.28 (2H, m, CH₂Me), 4.42 (1H, s, H3'), 5.24 (1H, s, H4), 6.79 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.18 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.22 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.27 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

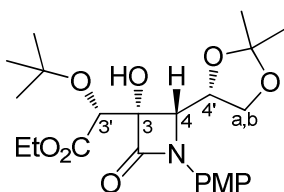
¹³C-RMN 14.0 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 21.3 (MeCH), 22.6 (MeCH), 55.4 (MeO), 61.8 (CH₂Me), 63.8 (C4), 73.6 (CHMe₂), 77.6 (C3'), 85.5 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 118.8 (2 CH_{Ar} PMP), 127.8 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.4 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.2, 130.5 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.4 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.3 (C_{Ar} PMP), 163.1 (NC=O), 169.9 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3394 (OH), 1753 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₃₀NO₆⁺
(ESI) Calculado: 428.2073; Encontrado: 428.2054

(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(R)-1-etoxicarbonil-1-*terc*-butoxi-metil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-9g

Método A. A partir de 54 mg (0.19 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **9g** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 75:25. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 51 mg (60%) de la mezcla inseparable de isómeros **9g** como un aceite incoloro.

Isómero **sin-9g**.

¹H-RMN 1.12 (9H, s, Me₃C), 1.33 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.35 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 3.78-3.83 (1H, m, Ha), 3.80 (3H, s, MeO), 4.14 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.28 (2H, q, ³J=7.1 Hz, CH₂Me), 4.32-4.43 (1H, m, H4'), 4.37 (1H, s, H3'), 4.70 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H4), 6.87 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.48 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

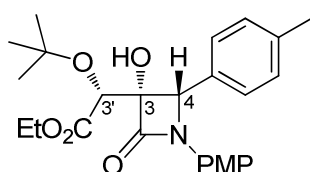
¹³C-RMN 14.0 (MeCH₂), 25.5 (Me), 26.4 (Me), 27.7 (Me₃C), 55.4 (MeO), 61.3 (CH₂Me), 62.1 (C4), 66.4 (CH₂O), 70.9 (C3'), 76.2 (C4'), 76.9 (CMe₃), 85.2 (C3), 109.6 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.3 (2 CH_{Ar} PMP), 130.4 (C_{Ar} PMP), 156.7 (C_{Ar} PMP), 166.5 (NC=O), 172.2 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3310 (OH), 1726 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₃H₃₃NNaO₈⁺
 (ESI) Calculado: 474.2104; Encontrado: 474.2131

(±)-(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-1-Etoxicarbonil-1-*terc*-butoxi-metil]-3-hidroxi-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-**9h**, y (±)-(3*S*,4*S*)-3-[(*S*)-1-Etoxicarbonil-1-*terc*-butoxi-metil]-3-hidroxi-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(±)-**9h**

Método A. A partir de 57 mg (0.20 mmol) de azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **9h** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 38 mg (43%) del compuesto *sin*-(±)-**9h** y 20 mg (23%) del compuesto *anti*-(±)-**9h**.



Isómero *sin*-(±)-**9h** (**M**, menos polar).

Sólido poco coloreado.

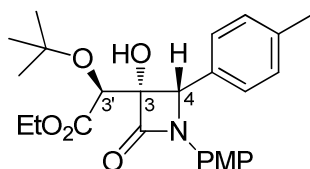
P.f. 158-160 °C.

¹H-RMN 1.20 (9H, s, Me₃C), 1.28 (3H, t, ³J=7.1 Hz, MeCH₂), 2.35 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 2.46 (1H, s_{ancho}, OH), 3.76 (3H, s, MeO), 4.18-4.29 (2H, m, CH₂Me), 4.50 (1H, s, H3'), 5.65 (1H, s, H4), 6.80 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.20 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.24 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.30 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 14.1 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 27.8 (Me₃C), 55.4 (MeO), 61.3 (CH₂Me), 62.7 (C4), 70.6 (C3'), 76.5 (CMe₃), 86.2 (C3), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 119.0 (2 CH_{Ar} PMP), 127.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.2, 130.4 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.5 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.2 (C_{Ar} PMP), 164.8 (NC=O), 172.0 (OC=O).

IR (KBr) 3342 (OH), 1742 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₅H₃₁NNaO₆⁺
 (ESI) Calculado: 464.2049; Encontrado: 464.2067



Isómero *anti*-(±)-**9h** (**m**, más polar).

Aceite poco coloreado.

¹H-RMN 1.24 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.26 (9H, s, Me₃C), 2.35 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 2.82 (1H, s_{ancho}, OH), 3.75 (3H, s, MeO), 4.16 (2H, m, CH₂Me), 4.50 (1H, s, H3'), 5.31 (1H, s, H4), 6.79 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.19 (4H, s_{ancho}, CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.26 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

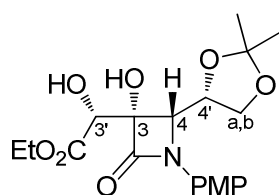
¹³C-RMN 14.0 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 27.8 (Me₃C), 55.4 (MeO), 61.6 (CH₂Me), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 63.6 (C₄), 73.2 (C_{3'}), 76.8 (CMe₃), 85.6 (C₃), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 118.8 (2 CH_{Ar} PMP), 127.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.4 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.4 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.4 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.3 (C_{Ar} PMP), 163.5 (NC=O), 170.9 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3365 (OH), 1751 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₅H₃₁NNaO₆⁺
(ESI) Calculado: 464.2049; Encontrado: 464.2023

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-1-etoxicarbonil-1-hidroxi-metil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-9i**, y (+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*S*)-1-etoxicarbonil-1-hidroxi-metil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-**9i****

Método A. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **9i** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 56:44. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 25 mg (37%) del compuesto *sin*-(+)-**9i** y 20 mg (29%) del compuesto *anti*-(+)-**9i**.



Isómero *sin*-(+)-**9i** (**M**, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 137-139 °C.

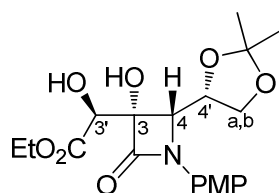
[α]_D = + 66.8 (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN 1.29 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.36 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 3.80 (3H, s, MeO), 3.83 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.4 Hz, Ha), 4.24 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=6.5 Hz, Hb), 4.30 (2H, m, CH₂Me), 4.40 (1H, d, ³J=6.7 Hz, H₄), 4.45 (1H, q, ³J=6.7 Hz, H_{4'}), 4.43 (1H, s, H_{3'}), 6.86 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.55 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 14.0 (MeCH₂), 25.2 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 62.7 (CH₂Me), 63.9 (C₄), 66.6 (CH₂O), 71.7 (C_{3'}), 76.4 (C_{4'}), 85.1 (C₃), 109.9 (CMe₂), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.2 (2 CH_{Ar} PMP), 130.4 (C_{Ar} PMP), 156.9 (C_{Ar} PMP), 165.2 (NC=O), 171.1 (OC=O).

IR (KBr) 3374 (2 OH), 1729 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₁₉H₂₅NNaO₈⁺
(ESI) Calculado: 418.1478; Encontrado: 418.1472



Isómero *anti*-(+)-**9i** (**m**, más polar).

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 88.8 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN 1.28 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.35 (3H, s, Me), 1.50 (3H, s, Me), 3.80 (3H, s, MeO), 3.83 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=6.3 Hz, Ha), 4.25 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=5.8 Hz, Hb), 4.29 (2H, q, ³J=7.0 Hz, CH₂Me), 4.37 (1H, d, ³J=7.3 Hz, H4), 4.39-4.52 (1H, m, H4'), 4.45 (1H, s, H3'), 6.86 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.60 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

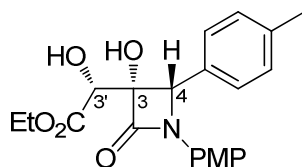
¹³C-RMN 13.9 (MeCH₂), 25.1 (Me), 26.6 (Me), 55.4 (MeO), 63.0 (CH₂Me), 63.8 (C4), 66.6 (CH₂O), 72.4 (C3'), 76.8 (C4'), 84.5 (C3), 109.8 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.0 (2 CH_{Ar} PMP), 130.6 (C_{Ar} PMP), 156.8 (C_{Ar} PMP), 165.2 (NC=O), 170.8 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3385 (2 OH), 1739 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₁₉H₂₅NNaO₈⁺
(ESI) Calculado: 418.1478; Encontrado: 418.1455

(±)-(3S,4S)-3-[(R)-1-Etoxicarbonil-1-hidroxi-metil]-3-hidroxi-4-(p-metilfenil)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-9j, y (±)-(3S,4S)-3-[(S)-1-Etoxicarbonil-1-hidroxi-metil]-3-hidroxi-4-(p-metilfenil)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(±)-9j

Método A. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **9j** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 56:44. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 25 mg (37%) del compuesto *sin*-(±)-**9j** y 20 mg (29%) del compuesto *anti*-(±)-**9j**.



Isómero ***sin*-(±)-9j (M, menos polar).**

Sólido blanco.

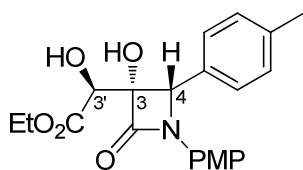
P.f. 115-117 °C.

¹H-RMN 1.31 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 2.36 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 2.71 (1H, s_{ancho}, OH), 3.29 (1H, s_{ancho}, OH), 3.76 (3H, s, MeO), 4.34 (2H, q, ³J=7.1 Hz, CH₂Me), 4.62 (1H, s, H3'), 5.26 (1H, s, H4), 6.80 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.20 (4H, s_{ancho}, CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.30 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 14.0 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 55.4 (MeO), 62.6 (CH₂Me), 63.6 (C4), 71.1 (C3'), 86.4 (C3), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 119.0 (2 CH_{Ar} PMP), 127.6 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.6 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.7, 130.2 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.7 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.4 (C_{Ar} PMP), 163.8 (NC=O), 171.5 (OC=O).

IR (KBr) 3400 (2 OH), 1731 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₁H₂₄NO₆⁺
(ESI) Calculado: 386.1604; Encontrado: 386.1608



Isómero **anti-(±)-9j** (**m**, más polar).

Aceite poco coloreado.

¹H-RMN 1.29 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 2.36 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.29 (1H, s, *s*_{ancho}, OH), 3.76 (3H, s, MeO), 4.34 (2H, q, ³J=7.1 Hz, CH₂Me), 4.61 (1H, s, H3'), 5.31 (1H, s, H4), 6.80 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.22 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.25 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.28 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

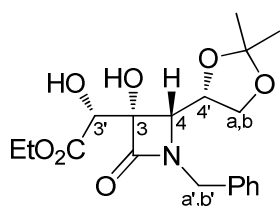
¹³C-RMN 14.1 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 55.4 (MeO), 63.0 (CH₂Me), 64.0 (C4), 72.6 (C3'), 85.8 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 119.0 (2 CH_{Ar} PMP), 127.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.6 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.7, 130.2 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.9 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.4 (C_{Ar} PMP), 164.2 (NC=O), 171.0 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3400 (2 OH), 1731 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₁H₂₄NO₆⁺
(ESI) Calculado: 386.1604; Encontrado: 386.1580

(-)-(3*S*,4*S*)-1-Bencil-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-1-etoxicarbonil-1-hidroxi-metil]-3-hidroxi-2-azetidinona, *sin*-(-)-9k y (-)-(3*S*,4*S*)-1-Bencil-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*S*)-1-etoxicarbonil-1-hidroxi-metil]-3-hidroxi-2-azetidinona, *anti*-(-)-9k

Método A. A partir de 88 mg (0.32 mmol) de azetidin-2,3-diona (-)-**1b** se aisló el producto **9k** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 57:43. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 48 mg (40%) del compuesto *sin*-(-)-**9k** y 36 mg (30%) del compuesto *anti*-(-)-**9k**.



Isómero ***sin*-(-)-9k** (**M**, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 126-128 °C.

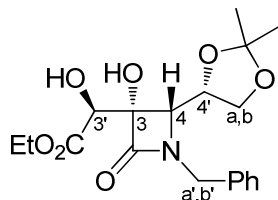
[α]_D²⁰ = -104.2 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN 1.31 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.35 (3H, s, Me), 1.40 (3H, s, Me), 3.67 (1H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=5.3 Hz, Ha), 3.68 (1H, d, ³J=6.4 Hz, H4), 4.10 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.9 Hz, Hb), 4.19 (1H, d, ²J=14.6 Hz, Ha'), 4.18-4.30 (2H, m, CH₂Me), 4.31 (1H, s, H3'), 4.30-4.39 (1H, m, H4'), 4.91 (1H, d, ²J=14.9 Hz, Hb'), 7.33 (5H, m, Ph).

¹³C-RMN 14.0 (MeCH₂), 25.1 (Me), 26.5 (Me), 45.1 (CH₂N), 62.3 (C4), 62.3 (CH₂Me), 66.5 (CH₂O), 71.5 (C3'), 75.9 (C4'), 85.8 (C3), 109.8 (CMe₂), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 128.6 (4 CH_{Ar} Ph), 135.1 (C_{Ar} Ph), 168.2 (NC=O), 171.4 (OC=O).

IR (KBr) 3357 (2 OH), 1738 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₉H₂₆NO₇⁺
(ESI) Calculado: 380.1709; Encontrado: 380.1703



Isómero **anti-(-)-9k** (m, más polar).

Aceite incoloro.

[α]_D = - 16.3 (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN 1.32 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.35 (3H, s, Me), 1.39 (3H, s, Me), 3.70 (300 MHz, (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=5.3 Hz, Ha), 3.76 (1H, d, ³J=6.9 Hz, H4), 4.11 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.9 Hz, Hb), 4.22 (1H, d, ²J=14.9 Hz, Ha'), 4.22-4.30 (2H, m, CH₂Me), 4.27 (1H, s, H3'), 4.31-4.39 (1H, m, H4'), 4.89 (1H, d, ²J=14.8 Hz, Hb'), 7.32 (5H, m, Ph).

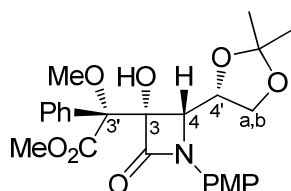
¹³C-RMN 14.0 (MeCH₂), 25.1 (Me), 26.6 (Me), 45.0 (CH₂N), 62.2 (C4), 62.6 (75 MHz, (CH₂Me), 66.4 (CH₂O), 72.7 (C3'), 76.4 (C4'), 85.2 (C3), 109.8 (CMe₂), CDCl₃, 25°C) 127.8 (CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 135.3 (C_{Ar} Ph), 168.5 (NC=O), 170.7 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3382 (2 OH), 1744 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₉H₂₆NO₇⁺
(ESI) Calculado: 380.1709; Encontrado: 380.1683

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-1-metoxycarbonil-1-fenil-1-metoxi-metil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-9l, y (+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*S*)-1-metoxycarbonil-1-fenil-1-metoxi-metil]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-9l

Método C. A partir de 53 mg (0.18 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **9l** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 55:45. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 35 mg (41%) del compuesto *sin*-(+)-**9l** y 29 mg (33%) del compuesto *anti*-(+)-**9l**.



Isómero **sin-(+)-9l** (M, más polar).

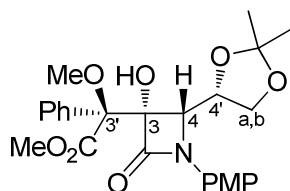
Aceite incoloro.

[α]_D = + 35.8 (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN 1.25 (3H, s, Me), 1.39 (3H, s, Me), 2.76 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=6.5 Hz, Ha), (300 MHz, 3.44 (3H, s, MeO-C3'), 3.77 (1H, dd, ²J=9.3 Hz, ³J=5.7 Hz, Hb), 3.78 (3H, s, MeO), 3.93 (3H, s, CO₂Me), 4.22-4.31 (2H, m, H4, H4'), 4.68 (1H, s_{ancho}, OH), 6.81 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.32-7.42 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.46 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.52-7.55 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN 25.3 (Me), 26.6 (Me), 52.9 (CO₂Me), 55.4, 55.8 (MeO, MeO-C3'), 62.7 (75 MHz, (C4), 65.9 (CH₂O), 76.8 (C4'), 85.9 (C3), 88.3 (C3'), 109.2 (CMe₂), CDCl₃, 25°C) 113.8 (2 CH_{Ar} PMP), 120.0 (2 CH_{Ar} PMP), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 129.2 (CH_{Ar} Ph), 130.5 (C_{Ar} PMP), 133.0 (C_{Ar} Ph), 156.4 (C_{Ar} PMP), 165.1 (NC=O), 171.9 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3329 (OH), 1728 (NC=O, OC=O).



Isómero **anti-(+)-9I** (m, menos polar).

Aceite incoloro.

[α]_D = + 21.0 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN 1.29 (3H, s, Me), 1.35 (3H, s, Me), 3.37 (1H, t, ²J=8.0 Hz, Ha), 3.45 (3H, s, MeO-C3'), 3.78 (3H, s, MeO), 3.88 (3H, s, CO₂Me), 4.04 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.29 (1H, d, ³J=6.9 Hz, H4), 4.33 (1H, s_{ancho}, OH), 4.39 (1H, q, ³J=6.7 Hz, H4'), 6.81 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.33-7.39 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.41 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.52-7.56 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph).

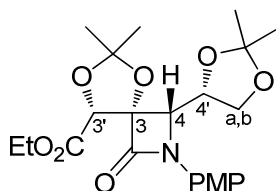
¹³C-RMN 25.3 (Me), 26.4 (Me), 52.8 (CO₂Me), 55.1, 55.4 (MeO, MeO-C3'), 63.1 (C4), 66.3 (CH₂O), 76.4 (C4'), 85.9 (C3), 88.3 (C3'), 109.4 (CMe₂), (CDCl₃) 113.8 (2 CH_{Ar} PMP), 120.2 (2 CH_{Ar} PMP), 128.0 (2 CH_{Ar} Ph), 128.3 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (CH_{Ar} Ph), 130.5 (C_{Ar} PMP), 133.1 (C_{Ar} Ph), 156.5 (C_{Ar} PMP), 164.8 (NC=O), 170.7 (OC=O).

IR (CHCl₃) 3341 (OH), 1745 (NC=O, OC=O).

III.3.4. Procedimiento de síntesis de bis-acetónidos β-lactámicos 10

Sobre una disolución de diol β-lactámico **9i-j** (1 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (11.5 mL), se añade *p*-toluenosulfonato de piridinio (0.1 mmol). La mezcla se calienta a reflujo hasta desaparición del sustrato de partida. Concluida la reacción, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Bis-acetónido β-lactámico *sin*-(+)-10a

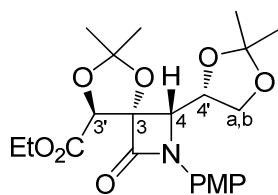


A partir de 43 mg (0.11 mmol) del diol β-lactámico *sin*-(+)-**9i**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 34 mg (72%) del compuesto *sin*-(+)-**10a** como un sólido poco coloreado.

P.f. 133-135 °C.

[α]_D = + 15.5 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	0.98 (3H, t, ³ J=7.1 Hz, MeCH ₂), 1.36 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me), 1.56 (3H, s, Me), 1.67 (3H, s, Me), 3.77 (1H, dd, ² J=8.7 Hz, ³ J=6.3 Hz, Ha), 3.81 (3H, s, MeO), 4.04-4.20 (2H, m, CH ₂ Me), 4.32 (1H, dd, ² J=8.9 Hz, ³ J=6.6 Hz, Hb), 4.34 (1H, d, ³ J=9.0 Hz, H4), 4.40-4.47 (1H, m, H4'), 4.86 (1H, s, H3'), 6.88 (2H, AA'XX', CH _{Ar} PMP), 7.67 (2H, AA'XX', CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	13.7 (MeCH ₂), 24.8 (Me), 26.3 (Me), 26.6 (Me), 26.9 (Me), 55.1 (MeO), 62.0 (CH ₂ Me), 66.3 (C4), 66.6 (CH ₂ O), 76.8 (C4'), 78.0 (C3'), 89.9 (C3), 110.0 (CMe ₂), 114.0 (2 CH _{Ar} PMP), 114.0 (CMe ₂), 119.6 (2 CH _{Ar} PMP), 131.0 (C _{Ar} PMP), 156.7 (C _{Ar} PMP), 163.9 (NC=O), 167.6 (OC=O).
IR (KBr)	1769 (NC=O, OC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₂ H ₃₀ NO ₈ ⁺ Calculado: 436.1971; Encontrado: 436.1971

Bis-acetonido β-lactámico anti-(+)-10a

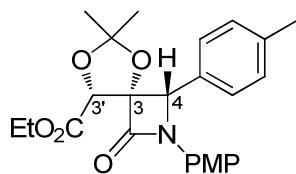
A partir de 28 mg (0.07 mmol) del diol β-lactámico *anti-(+)-9i*, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 23 mg (74%) del compuesto *anti-(+)-10a* como un sólido poco coloreado.

P.f. 91-93 °C.

[α]_D = + 78.2 (c 1.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.19 (3H, t, ³ J=7.2 Hz, MeCH ₂), 1.33 (3H, s, Me), 1.50 (3H, s, Me), 1.59 (3H, s, Me), 1.63 (3H, s, Me), 3.72 (1H, dd, ² J=8.8 Hz, ³ J=6.2 Hz, Ha), 3.81 (3H, s, MeO), 4.01 (1H, d, ³ J=8.5 Hz, H4), 4.25 (1H, dd, ² J=8.8 Hz, ³ J=6.9 Hz, Hb), 4.25 (2H, q, ³ J=7.14 Hz, CH ₂ Me), 4.33-4.40 (1H, m, H4'), 4.92 (1H, s, H3'), 6.88 (2H, AA'XX', CH _{Ar} PMP), 7.66 (2H, AA'XX', CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	14.0 (MeCH ₂), 24.8 (Me), 25.8 (Me), 25.9 (Me), 26.6 (Me), 55.5 (MeO), 62.1 (CH ₂ Me), 65.7 (C4), 66.8 (CH ₂ O), 76.9 (C3'), 77.2 (C4'), 89.1 (C3), 109.9 (CMe ₂), 113.4 (CMe ₂), 114.0 (2 CH _{Ar} PMP), 119.9 (2 CH _{Ar} PMP), 130.8 (C _{Ar} PMP), 156.8 (C _{Ar} PMP), 164.9 (NC=O), 168.2 (OC=O).
IR (KBr)	1759 (NC=O, OC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₂ H ₃₀ NO ₈ ⁺ Calculado: 436.1971; Encontrado: 436.1946

Bis-acetónido β -lactámico *sin*-(\pm)-**10b**



A partir de 30 mg (0.08 mmol) del diol β -lactámico *sin*-(\pm)-**9j**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 32 mg (99%) del compuesto *sin*-(\pm)-**10b** como un sólido poco coloreado.

P.f. 135-137 °C.

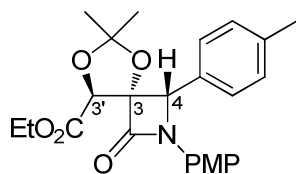
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.06 (3H, s, Me), 1.13 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.60 (3H, s, Me), 2.37 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.75 (3H, s, MeO), 4.14-4.32 (2H, m, CH₂Me), 5.04 (1H, s, H3'), 5.21 (1H, s, H4), 6.79 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.19 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.25 (2H, AA'BB', CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.28 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 13.9 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 25.8 (Me), 26.7 (Me), 55.4 (MeO), 61.9 (CH₂Me), 68.4 (C4), 78.4 (C3'), 92.7 (C3), 113.9 (CMe₂), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 118.9 (2 CH_{Ar} PMP), 127.9 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.3 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.2, 130.6 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.6 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.4 (C_{Ar} PMP), 163.5 (NC=O), 168.0 (OC=O).

IR (KBr) 1765 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₈NO₆⁺
(ESI) Calculado: 426.1917; Encontrado: 426.1907

Bis-acetónido β -lactámico *anti*-(\pm)-**10b**



A partir de 15 mg (0.04 mmol) del diol β -lactámico *anti*-(\pm)-**9j**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 12 mg (72%) del compuesto *anti*-(\pm)-**10b** como un sólido poco coloreado.

P.f. 117-119 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.07 (3H, s, Me), 1.11 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 1.47 (3H, s, Me), 2.35 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.76 (3H, s, MeO), 4.18-4.38 (2H, m, CH₂Me), 4.88 (1H, s, H4), 5.04 (1H, s, H3'), 6.80 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP), 7.17 (4H, S_{ancho}, CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.28 (2H, AA'XX', CH_{Ar} PMP).

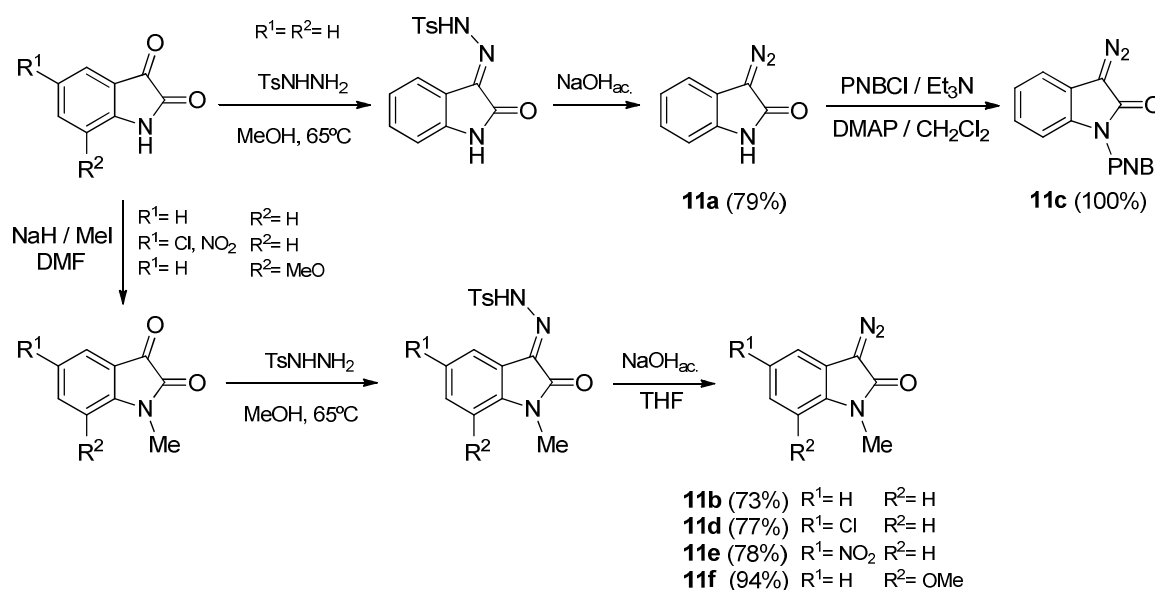
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 14.0 (MeCH₂), 21.2 (MeC₆H₄), 25.8 (Me), 26.2 (Me), 55.4 (MeO), 61.9 (CH₂Me), 66.1 (C4), 77.2 (C3'), 91.2 (C3), 113.3 (CMe₂), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 118.9 (2 CH_{Ar} PMP), 127.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.2 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.4 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.5 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.5 (C_{Ar} PMP), 163.6 (NC=O), 167.8 (OC=O).

IR (KBr) 1759 (NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₈NO₆⁺
(ESI) Calculado: 426.1917; Encontrado: 426.1909

III.3.5. Procedimientos de síntesis de α -dialzo-oxoindoles 11

En el Esquema III.29 se indica la secuencia de reacciones llevadas a cabo para la obtención de cada uno de los 3-dialzo-oxoindoles **11**. La síntesis de estos compuestos se efectuó a partir de las correspondientes isatinas disponibles comercialmente, con la excepción de la 7-metoxisatina que fue sintetizada siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.³³¹ La preparación del dialzo-oxoindol **11a** se realizó siguiendo el protocolo descrito por el grupo de Carreira,³³² a partir de la correspondiente tosilhidrazona. El dialzo-oxoindol **11c** se sintetizó a partir del compuesto **11a** mediante reacción de *N*-acilación con cloruro de *p*-nitrobenzoilo en presencia de Et₃N como base. Las restantes dialzoamidas **11b** y **11d-f** se prepararon a partir de sus correspondientes *N*-metilisatinas, modificando el procedimiento de Carreira. Así, la adición de un disolvente orgánico (THF) a la disolución acuosa de NaOH permitió mejorar la solubilidad de las hidrazonas intermedias. Todas las dialzoamidas **11** sintetizadas resultaron ser compuestos sólidos que se almacenaron a baja temperatura para evitar su descomposición. Los espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN e IR de los dialzo-oxoindoles **11a**, **11b** y **11e** mostraron datos consistentes con los descritos en la bibliografía, mientras que las restantes dialzoamidas se caracterizaron de manera completa utilizando las técnicas habituales en química orgánica. Los espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN e IR de los dialzo-oxoindoles **11a**, **11b** y **11e** mostraron datos consistentes con los descritos en la bibliografía,³³³ mientras que las restantes dialzoamidas **11c**, **11d** y **11f** se caracterizaron completamente.



Esquema III.29

³³¹ Ellis, J. M.; Overman, L. E.; Tanner, H. R.; Wang, J. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 9151

³³² Meyers, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 694.

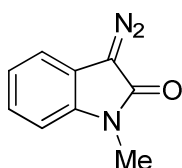
³³³ Para **11a**, véase: (a) referencia 332. Para **11b**, véase: (b) referencia 290. Para **11e**, véase: (c) Augusti, R.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7079.

Síntesis de *N*-metilisatinas. Sobre una disolución de la correspondiente isatina (1 mmol) en DMF anhidro (12 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade hidruro sódico (1.5 mmol) en varias porciones. La mezcla se mantiene a 0 °C con agitación constante durante 1h. Entonces, se añade yoduro de metilo (1.5 mmol) y se deja la mezcla de reacción con agitación constante durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se hidroliza con agua (6 mL) y se extrae con AcOEt (5x6 mL). El conjunto de extractos orgánicos se lavan con agua y una disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Síntesis de α -dialzo-oxindoles **11b y **11d-f**.** Sobre una disolución de la correspondiente *N*-metilisatina (1 mmol) en metanol (5.3 mL) calentada a 65 °C, se añade tosilhidracina (1.02 mmol) en varias porciones. La mezcla de reacción se mantiene con agitación constante durante varios minutos a dicha temperatura hasta la aparición de un precipitado coloreado. Entonces, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y el sólido obtenido se filtra a vacío. La correspondiente tosilhidrazona generada (1 mmol) se suspende en THF (4 mL) y se trata con una disolución acuosa de NaOH 0.2 M (10 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrae con AcOEt (20 mL) y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina cuidadosamente por destilación a presión reducida (temperatura del baño inferior a 30 °C) para dar lugar a los α -dialzo-oxindoles **11b** y **11d-f**, los cuales fueron utilizados sin purificación previa en reacciones posteriores.

Síntesis del α -dialzo-oxindol **11c.** Sobre una disolución del 3-dialzo-oxindol **11a** (1 mmol) en diclorometano anhidro (9.8 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añade cantidad catalítica de DMAP, cloruro de 4-nitrobenzoilo (1.02 mmol) y trietilamina (1.2 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación constante durante varios minutos a dicha temperatura hasta la aparición de un precipitado amarillo. El sólido se disuelve por adición de 90.2 mL de diclorometano y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NH₄Cl (3 x 31 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina cuidadosamente por destilación a presión reducida (temperatura del baño inferior a 30 °C) para dar lugar al α -dialzo-oxindol **11c**, el cual fue utilizado sin purificación previa en reacciones posteriores.

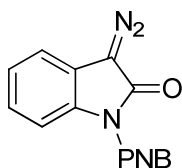
3-Dialzo-1-metil-2-indolinona, **11b**



A partir de 901 mg (6.13 mmol) de 1-metilisatina se obtuvieron 774 mg (73%) del compuesto **11b** como un sólido rojo.

P.f. 86-89 °C (88-90 °C bibliográfico,²⁹⁰ descomposición).

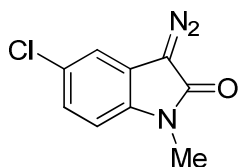
3-dialzo-1-(4-nitrobenzoilo)-2-indolinona, **11c**



A partir de 357 mg (2.24 mmol) de 3-dialzo-2-indolinona **1a** se obtuvieron 690 mg (100%) del compuesto **11c** como un sólido amarillo.

P.f. 201-202 °C (descomposición).

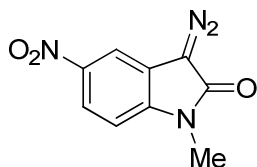
¹H-RMN (300 MHz, d ⁶ -DMSO, 25°C)	7.34-7.37 (2H, m, 2 CH _{Ar}), 7.64-7.66 (1H, m, CH _{Ar}), 8.00 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PNB), 8.19-8.22 (1H, m, CH _{Ar}), 8.34 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PNB).
¹³C-RMN (75 MHz, d ⁶ -DMSO, 25°C)	116.1 (CH _{Ar}), 118.2 (C _{Ar}), 120.1 (CH _{Ar}), 124.0 (2 CH _{Ar} PNB), 124.7 (C _{Ar}), 126.2 (CH _{Ar}), 126.8 (CH _{Ar}), 131.0 (2 CH _{Ar} PNB), 131.6 (C _{Ar}), 141.4 (C _{Ar}), 166.6 (NC=O), 150.0 (NC=O).
IR (KBr)	2117 (C=N ₂), 1711 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₁₅ H ₉ N ₄ O ₄ ⁺ Calculado: 309.0618; Encontrado: 309.0621

5-Cloro-3-diazo-1-metil-2-indolinona, 11d

A partir de 830 mg (4.26 mmol) de 5-cloro-1-metilisatina se obtuvieron 679 mg (77%) del compuesto **11d** como un sólido naranja oscuro.

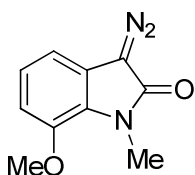
P.f. 124-126 °C (descomposición).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.33 (3H, s, MeN), 6.84 (1H, dd, ³ J=7.4 Hz, ⁵ J=0.4 Hz, CH _{Ar}), 7.16 (1H, d, ⁴ J=2.0 Hz, CH _{Ar}), 7.18-7.20 (1H, m, CH _{Ar}).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	26.9 (MeN), 109.3 (CH _{Ar}), 118.1 (CH _{Ar}), 125.4 (CH _{Ar}), 127.5 (C _{Ar}), 129.0 (C _{Ar}), 133.0 (C _{Ar}), 166.2 (NC=O).
IR (KBr)	2102 (C=N ₂), 1684 (NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₉ H ₇ ClN ₃ O ⁺ Calculado: 208.0272; Encontrado: 208.0277

3-Diazo-1-metil-5-nitro-2-indolinona, 11e

A partir de 1.19 g (5.46 mmol) de 1-metil-5-nitroisatina se obtuvieron 984 mg (78%) del compuesto **11e** como un sólido amarillo oscuro.

P.f. 226-228 °C (225-226 °C bibliográfico,^{333c} descomposición).

3-diazo-7-metoxi-1-metil-2-indolinona, 11f

A partir de 601 mg (3.14 mmol) de 7-metoxi-1-metilisatina se obtuvieron 599 mg (94%) del compuesto **11f** como un sólido naranja.

P.f. 173-174 °C (descomposición).

¹H-RMN 3.59 (3H, s, MeN), 3.87 (3H, s, MeO), 6.74 (1H, dd, ³J=8.3 Hz, ⁴J=0.6 Hz, CH_{Ar}), 6.81 (1H, dd, ³J=7.7 Hz, ⁴J=0.8 Hz, CH_{Ar}), 7.01 (1H, t, ³J=8.0 Hz, CH_{Ar}).
(300 MHz, CDCl₃, 25°C)

¹³C-RMN 30.1 (MeN), 55.9 (MeO), 108.7 (CH_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 118.0 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}, C_{Ar}), 145.8 (C_{Ar}), 166.8 (NC=O).
(75 MHz, CDCl₃, 25°C)

IR (KBr) 2091 (C=N₂), 1674 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₀H₁₀N₃O₂⁺
(ESI) Calculado: 204.0768; Encontrado: 204.0776

III.3.6. Procedimientos de síntesis de híbridos β-lactama-oxoindol 12

Método A. Sobre una disolución a reflujo de azetidin-2,3-diona **1** (1 mmol), el correspondiente alcohol (2.2 mmol) y Rh₂(OAc)₄ (0.01 mmol) en diclorometano anhidro (8 mL), bajo atmósfera de argón, se añade lentamente, con bomba de jeringa, una disolución de 3-diazo-oxoindol **11** (2.2 mmol) en diclorometano anhidro (11 mL) durante 5h. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Entonces, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a vacío a través de una pequeña capa de celita. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución a reflujo de azetidin-2,3-diona **1** (1 mmol), tetraisopropóxido de titanio (1.2 mmol) y Rh₂(OAc)₄ (0.01 mmol) en diclorometano anhidro (8 mL), bajo atmósfera de argón, se añade una disolución de 3-diazo-oxoindol **11** (1.2 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Entonces, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (27 mL) y se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (18 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 18 mL), y el conjunto de extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método C. Sobre una disolución enfriada a -45 °C del compuesto *sin*-(+)-**12i** (1 mmol) en metanol (25 mL), bajo atmósfera de argón, se añade metóxido sódico (1 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se mantiene a dicha temperatura y con constante agitación durante 15 minutos. Entonces, se añade una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL) y se elimina el metanol por destilación a presión reducida. La mezcla se extrae con AcOEt (5 x 100 mL) y el conjunto de extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina por destilación a

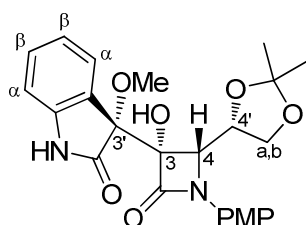
presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método D. Sobre una disolución a reflujo de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol), fenol (2.2 mmol) y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.01 mmol) en diclorometano anhidro (8 mL), bajo atmósfera de argón, se añade lentamente, con bomba de jeringa, una disolución del 3-diazo-oxoindol **11c** (2.2 mmol) en diclorometano anhidro (11 mL) durante 5h. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y con constante agitación durante 3 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a vacío a través de una pequeña capa de celita. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método E. Sobre una disolución a reflujo de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol), agua (2.2 mmol) y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.01 mmol) en diclorometano anhidro (8 mL), bajo atmósfera de argón, se añade lentamente, con bomba de jeringa, una disolución del 3-diazo-oxoindol **11c** (2.2 mmol) en diclorometano anhidro (11 mL) durante 5h. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y con constante agitación durante 1 hora. Entonces, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y el precipitado formado se filtra a vacío, se lava sucesivas veces con diclorometano frío (5 mL) y se seca en estufa a 80 °C durante varias horas.

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12a****

Método A. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 25 mg (32%) del compuesto *sin*-(+)-**12a**. **Método C.** A partir de 32 mg (0.05 mmol) del compuesto *sin*-(+)-**12i**, y tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 14 mg (58%) del compuesto *sin*-(+)-**12a**.



Sólido blanco.

P.f. 126-128 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +50.9$ (c 0.6, CHCl_3).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.33 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.11 (3H, s, MeO-C3'), 3.81 (3H, s, MeO), 3.92 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=7.2$ Hz, Ha), 4.15 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, Hb), 4.40 (1H, s_a, OH), 4.40-4.46 (1H, m, H4'), 5.11 (1H, d, $^3J=4.2$ Hz, H4), 6.88 (1H, d, $^3J=7.7$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.11 (1H, td, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 7.31 (1H, td, $^3J=7.7$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 7.47 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.78 (1H, d, $^3J=7.4$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$), 7.87 (1H, s_a, NH).

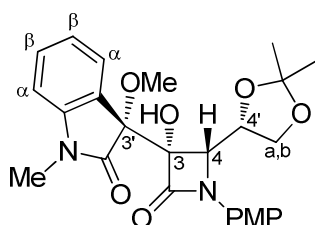
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 25.5 (Me), 26.2 (Me), 53.4 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 60.8 (C4), 66.4 (CH_2O), 76.0 (C4'), 82.6 (C3), 87.1 (C3'), 109.8 (CMe_2), 110.3 (CH_{Ar}), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (2 CH_{Ar} PMP), 123.4 (CH_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 130.4 (C_{Ar} PMP), 130.7 (CH_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 156.9 (C_{Ar} PMP), 165.5 (NC=O), 175.6 (NC=O).

IR (KBr) 3262 (OH, NH), 1731 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₇N₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 455.1818; Encontrado: 455.1818

(+)-(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(R)-1-metil-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12b, y (+)-(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(S)-1-metil-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-12b

Método A. A partir de 39 mg (0.13 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 85:15. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 42 mg (76%) del compuesto *sin*-(+)-**12b** y 14 mg (13%) del compuesto *anti*-(+)-**12b**.



Isómero ***sin*-(+)-12b (M, menos polar).**

Sólido poco coloreado.

P.f. 117-120 °C.

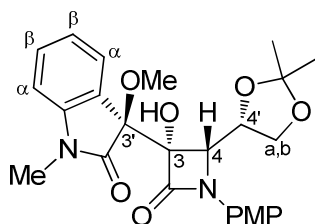
[α]_D = + 14.3 (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN 1.32 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.04 (3H, s, MeO-C3'), 3.26 (3H, s, MeN), 3.80 (3H, s, MeO), 3.97 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=7.2 Hz, Ha), 4.15 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.42 (1H, td, ³J=6.8 Hz, ³J=4.1 Hz, H4'), 5.16 (1H, d, ³J=4.1 Hz, H4), 6.87-6.89 (1H, m, CH_{Ar}α), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.12 (1H, td, ³J=7.7 Hz, ⁴J=0.8 Hz, CH_{Ar}β), 7.38 (1H, td, ³J=7.7 Hz, ⁴J=1.3 Hz, CH_{Ar}β), 7.45 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.78 (1H, dd, ³J=7.4 Hz, ⁴J=0.7 Hz, CH_{Ar}α).

¹³C-RMN 25.5 (Me), 26.2 (Me), 26.3 (MeN), 53.2 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 60.8 (C4), 66.4 (CH₂O), 76.0 (C4'), 82.3 (C3), 87.2 (C3'), 108.4 (CH_{Ar}), 109.7 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.6 (2 CH_{Ar} PMP), 123.2 (C_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 130.4 (C_{Ar} PMP), 130.6 (CH_{Ar}), 145.0 (C_{Ar}), 156.8 (C_{Ar} PMP), 165.5 (NC=O), 173.9 (NC=O).

IR (KBr) 3345 (OH), 1725 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₂₉N₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 469.1975; Encontrado: 469.1973



Isómero ***anti*-(+)-12b (m, más polar).**

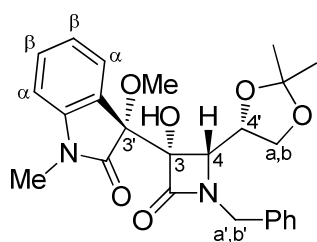
Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 29.2 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.29 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.13 (3H, s, MeO-C3'), 3.21 (3H, s, MeN), 3.70 (1H, dd, ² J=9.1 Hz, ³ J=6.4 Hz, Ha), 3.76 (3H, s, MeO), 3.92 (1H, d, ³ J=7.4 Hz, H4), 4.20 (1H, dd, ² J=9.1 Hz, ³ J=6.7 Hz, Hb), 4.38 (1H, s, OH), 4.41 (1H, q, ³ J=7.1 Hz, H4'), 6.76 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 6.90 (1H, d, ³ J=7.9 Hz, CH _{Ar} α), 7.00 (1H, t, ³ J=7.5 Hz, CH _{Ar} β), 7.33-7.39 (1H, m, CH _{Ar} β), 7.35 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.42 (1H, d, ³ J=7.5 Hz, CH _{Ar} α).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	25.0 (Me), 26.3 (MeN), 26.5 (Me), 53.8 (MeO-C3'), 55.3 (MeO), 62.7 (C4), 66.6 (CH ₂ O), 76.6 (C4'), 82.6 (C3), 86.4 (C3'), 108.7 (CH _{Ar}), 109.6 (CMe ₂), 113.8 (2 CH _{Ar} PMP), 120.2 (2 CH _{Ar} PMP), 122.0 (C _{Ar}), 123.4 (CH _{Ar}), 126.2 (CH _{Ar}), 130.0 (C _{Ar} PMP), 131.0 (CH _{Ar}), 144.3 (C _{Ar}), 156.6 (C _{Ar} PMP), 163.7 (NC=O), 172.8 (NC=O).
IR (CHCl ₃)	3352 (OH), 1748, 1723 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+Na] ⁺ C ₂₅ H ₂₈ N ₂ NaO ₇ ⁺ Calculado: 491.1794; Encontrado: 491.1797

(-)-(3S,4S)-1-Bencil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(R)-1-metil-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-2-azetidinona, *sin*-(-)-12c, y (+)-(3S,4S)-1-Bencil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(S)-1-metil-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-2-azetidinona, *anti*-(+)-12c

Método A. A partir de 62 mg (0.23 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-1b se aisló el producto 12c como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 51 mg (50%) del compuesto *sin*-(-)-12c y 34 mg (33%) del compuesto *anti*-(+)-12c.



Isómero *sin*-(-)-12c (**M**, menos polar).

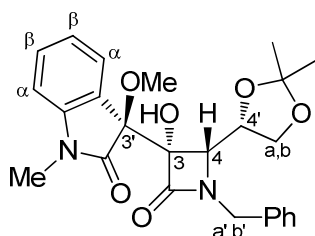
Aceite poco coloreado

[α]_D²⁰ = -46.4 (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.31 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 3.04 (3H, s, MeO-C3'), 3.19 (3H, s, MeN), 3.80 (1H, dd, ² J=9.1 Hz, ³ J=4.8 Hz, Ha), 4.04 (1H, dd, ² J=9.0 Hz, ³ J=7.2 Hz, Hb), 4.12 (1H, d, ² J=15.1 Hz, Ha'), 4.21 (1H, s, OH), 4.33-4.38 (1H, m, H4'), 4.43 (1H, d, ³ J=3.8 Hz, H4), 5.03 (1H, d, ² J=15.0 Hz, Hb'), 6.84 (1H, d, ³ J=7.7 Hz, CH _{Ar} α), 7.12 (1H, td, ³ J=7.6 Hz, ⁴ J=0.7 Hz, CH _{Ar} β), 7.28-7.35 (5H, m, 5 CH _{Ar} Ph), 7.37 (1H, td, ³ J=7.8 Hz, ⁴ J=1.2 Hz, CH _{Ar} β), 7.83 (1H, d, ³ J=7.0 Hz, CH _{Ar} α).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	24.8 (Me), 26.17 (Me), 26.21 (Me), 44.7 (CH ₂ N), 52.8 (MeO-C3'), 59.9 (C4), 66.4 (CH ₂ O), 74.5 (C4'), 82.2 (C3), 88.1 (C3'), 108.1 (CH _{Ar}), 110.0 (CMe ₂), 123.38 (CH _{Ar}), 123.42 (C _{Ar}), 126.9 (CH _{Ar}), 127.5 (CH _{Ar} Ph), 128.4 (2 CH _{Ar} Ph), 128.7 (2 CH _{Ar} Ph), 130.4 (CH _{Ar}), 134.5 (C _{Ar} Ph), 144.9 (C _{Ar}), 168.0 (NC=O), 173.8 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3327 (OH), 1751, 1725 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₂₉N₂O₆⁺
(ESI) Calculado: 453.2026; Encontrado: 453.2017



Isómero **anti-(+)-12c** (m, más polar).

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 47.8 (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.10 (3H, s, Me), 1.26 (3H, s, Me), 3.03 (1H, d, ³J=8.3 Hz, H₄), 3.12 (3H, s, MeO-C3'), 3.19 (3H, s, MeN), 3.51 (1H, dd, ²J=9.2 Hz, ³J=5.4 Hz, H_a), 4.06 (1H, dd, ²J=9.2 Hz, ³J=6.6 Hz, H_b), 4.10 (1H, d, ²J=14.8 Hz, H_{a'}), 4.14 (1H, s_{ancho}, OH), 4.31-4.35 (1H, m, H_{4'}), 4.69 (1H, d, ²J=14.9 Hz, H_{b'}), 6.84 (1H, d, ³J=7.6 Hz, CH_{Ar}α), 6.84-6.86 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.04 (1H, td, ³J=7.7 Hz, ⁴J=0.7 Hz, CH_{Ar}β), 7.10-7.18 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.36 (1H, td, ³J=7.7 Hz, ⁴J=1.2 Hz, CH_{Ar}β), 7.45 (1H, dd, ³J=7.4 Hz, ⁴J=0.7 Hz, CH_{Ar}α).

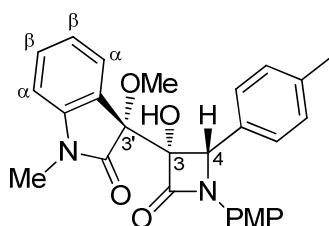
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.0 (Me), 26.1 (Me), 26.3 (Me), 44.7 (CH₂N), 53.7 (MeO-C3'), 60.8 (C₄), 66.5 (CH₂O), 76.2 (C_{4'}), 82.2 (C₃), 87.0 (C_{3'}), 108.6 (CH_{Ar}), 109.3 (CMe₂), 121.8 (C_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar} Ph), 128.1 (2 CH_{Ar} Ph), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 131.0 (CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar} Ph), 144.5 (C_{Ar}), 165.9 (NC=O), 173.0 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3348 (OH), 1756, 1725 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₂₉N₂O₆⁺
(ESI) Calculado: 453.2026; Encontrado: 453.2022

(±)-(3S,4S)-3-Hidroxi-3-[(R)-1-metil-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-4-(p-metilfenil)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidiona, *sin*-(±)-12d, y (±)-(3S,4S)-3-Hidroxi-3-[(S)-1-metil-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-4-(p-metilfenil)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidiona, *anti*-(±)-12d

Método A. A partir de 43 mg (0.15 mmol) de la azetidin-2,3-diona (±)-1e se aisló el producto 12d como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 83:17. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/Et₂O 2:1), se obtuvieron 51 mg (73%) del compuesto *sin*-(±)-12d y 10 mg (14%) del compuesto *anti*-(±)-12d.



Isómero **sin-(±)-12d** (M, menos polar).

Sólido blanco.

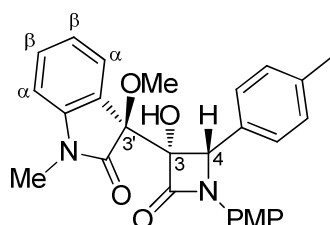
P.f. 231-232 °C.

¹H-RMN 2.20 (1H, s_{ancho}, OH), 2.33 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.11 (3H, s, MeO-C3'), 3.19 (3H, s MeN), 3.77 (3H, s, MeO), 6.16 (1H, s, H₄), 6.81 (1H, d, ³J=7.7 Hz, CH_{Ar}α), 6.83 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.18 (1H, t, ³J=7.1 Hz, CH_{Ar}β), 7.18 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.34-7.40 (5H, m, CH_{Ar}β, 2 CH_{Ar} PMP, 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.98 (1H, dd, ³J=7.4 Hz, ⁴J=0.7 Hz, CH_{Ar}α).

¹³C-RMN 21.2 (MeC₆H₄), 26.3 (MeN), 53.3 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 61.9 (C₄), 82.7 (C3), 86.9 (C3'), 108.0 (CH_{Ar}), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 119.2 (2 CH_{Ar} PMP), 123.3 (CH_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.1, 130.4 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.5 (CH_{Ar}), 138.5 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 145.1 (C_{Ar}), 156.3 (C_{Ar} PMP), 164.3 (NC=O), 173.4 (NC=O).

IR (KBr) 3374 (OH), 1723 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₂₇N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 459.1920; Encontrado: 459.1908



Isómero **anti**(±)-**12d** (m, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 144-146 °C.

¹H-RMN 2.34 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.17 (3H, s, MeO-C3'), 3.28 (3H, s MeN), 3.73 (3H, s, MeO), 5.20 (1H, s, H₄), 6.73 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.94 (1H, d, ³J=8.0 Hz, CH_{Ar}α), 7.06-7.19 (7H, m, CH_{Ar}β, 2 CH_{Ar} PMP, 4 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.40 (1H, td, ³J=7.7 Hz, ⁴J=1.3 Hz, CH_{Ar}β), 7.54 (1H, dd, ³J=7.5 Hz, ⁴J=0.8 Hz, CH_{Ar}α).

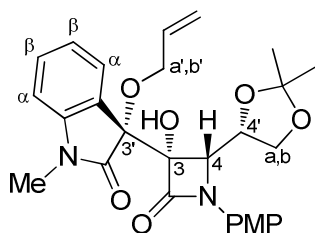
¹³C-RMN 21.2 (MeC₆H₄), 26.4 (MeN), 53.6 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 62.8 (C₄), 82.6 (C3), 87.6 (C3'), 108.7 (CH_{Ar}), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 119.0 (2 CH_{Ar} PMP), 122.8 (C_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 127.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.5 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.0, 130.1 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.9 (CH_{Ar}), 138.5 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 144.4 (C_{Ar}), 156.3 (C_{Ar} PMP), 162.4 (NC=O), 173.0 (NC=O).

IR (KBr) 3346 (OH), 1748, 1719 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₂₇N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 459.1920; Encontrado: 459.1920

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-aliloxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12e, y (+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*S*)-3-aliloxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-12e

Método A. A partir de 51 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a se aisló el producto **12e** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 5:1), se obtuvieron 56 mg (65%) del compuesto *sin*-(+)-12e y 30 mg (35%) del compuesto *anti*-(+)-12e.



Isómero ***sin*-(+)-12e (M, menos polar).**

Sólido poco coloreado.

P.f. 158-159 °C.

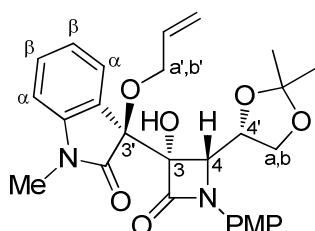
$[\alpha]_D = +45.1$ (c 0.9, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.32 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.24 (3H, s, MeN), 3.65 (1H, ddt, ²J=12.3 Hz, ³J=4.8 Hz, ⁴J=1.6 Hz, Ha'), 3.73 (1H, ddt, ²J=12.3 Hz, ³J=5.3 Hz, ⁴J=1.5 Hz, Hb'), 3.94 (3H, s, MeO), 3.97 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=7.3 Hz, Ha), 4.15 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.34 (1H, s, OH), 4.46 (1H, td, ³J=6.8 Hz, ³J=4.0 Hz, H4'), 4.94-5.05 (2H, m, =CH₂), 5.22 (1H, d, ³J=4.0 Hz, H4), 5.64-5.76 (1H, m, =CH), 6.86 (1H, d, ³J=7.8 Hz, CH_{Ar}α), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.11 (1H, td, ³J=7.6 Hz, ⁴J=0.7 Hz, CH_{Ar}β), 7.36 (1H, td, ³J=7.8 Hz, ⁴J=1.2 Hz, CH_{Ar}β), 7.44 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.79 (1H, dd, ³J=7.4 Hz, ⁴J=0.5 Hz, CH_{Ar}α).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.5 (Me), 26.2 (Me), 26.3 (Me), 55.4 (MeO), 60.8 (C4), 66.4 (2 CH₂O), 75.8 (C4'), 81.4 (C3), 87.5 (C3'), 108.3 (CH_{Ar}), 109.8 (CMe₂), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 116.4 (=CH₂), 120.7 (2 CH_{Ar} PMP), 123.3 (CH_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 130.4 (C_{Ar} PMP), 130.6 (CH_{Ar}), 133.4 (=CH), 144.8 (C_{Ar}), 156.8 (C_{Ar} PMP), 165.7 (NC=O), 174.1 (NC=O).

IR (KBr) 3343 (OH), 1745, 1722 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₃₁N₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 495.2131; Encontrado: 495.2131



Isómero ***anti*-(+)-12e (m, más polar).**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +14.4$ (c 0.9, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.30 (3H, s, Me), 1.38 (3H, s, Me), 3.19 (3H, s MeN), 3.71 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=6.6 Hz, Ha), 3.77 (3H, s, MeO), 3.77-3.81 (2H, m, Ha', Hb'), 4.00 (1H, d, ³J=7.3 Hz, H4), 4.17 (1H, s, OH), 4.22 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.43 (1H, q, ³J=6.8 Hz, H4'), 5.08-5.19 (2H, m, =CH₂), 5.79-5.92 (1H, m, =CH), 6.78 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.88 (1H, d, ³J=7.7 Hz, CH_{Ar}α), 7.00 (1H, td, ³J=7.6 Hz, ⁴J=0.7 Hz, CH_{Ar}β), 7.36 (1H, td, ³J=7.7 Hz, ⁴J=1.3 Hz, CH_{Ar}β), 7.37 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.44 (1H, d, ³J=7.4 Hz, CH_{Ar}α).

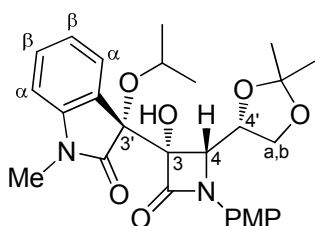
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.1 (Me), 26.3 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 62.6 (C4), 66.6 (CH₂O), 67.6 (CH₂O), 76.6 (C4'), 81.8 (C3), 86.5 (C3'), 108.7 (CH_{Ar}), 109.6 (CMe₂), 113.8 (2 CH_{Ar} PMP), 117.6 (=CH₂), 120.2 (2 CH_{Ar} PMP), 122.4 (C_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{Ar} PMP), 131.0 (CH_{Ar}), 133.6 (=CH), 144.2 (C_{Ar}), 156.6 (C_{Ar} PMP), 163.5 (NC=O), 173.0 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3349 (OH), 1747, 1724 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₃₁N₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 495.2131; Encontrado: 495.2133

(+)-(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(R)-3-isopropoxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12f, y (+)-(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(S)-3-isopropoxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-12f

Método A. A partir de 44 mg (0.15 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 80:20. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 50 mg (68%) del compuesto *sin*-(+)-**12f** y 12 mg (16%) del compuesto *anti*-(+)-**12f**. **Método B.** A partir de 43 mg (0.15 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 90:10. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 43 mg (57%) del compuesto *sin*-(+)-**12f**.



Isómero ***sin*-(+)-12f (M, menos polar).**

Sólido poco coloreado.

P.f. 156-157 °C.

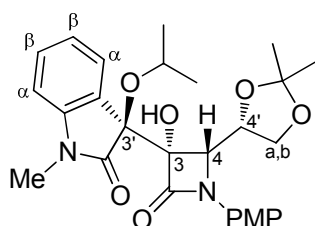
[α]_D = + 40.7 (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 0.86 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.04 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.32 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.25 (3H, s MeN), 3.48 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 3.81 (3H, s, MeO), 3.95 (1H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=7.2 Hz, Ha), 4.16 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.37 (1H, s_{ancho}, OH), 4.45 (1H, td, ³J=7.1 Hz, ³J=3.8 Hz, H4'), 5.19 (1H, d, ³J=3.8 Hz, H4), 6.86 (1H, d, ³J=7.6 Hz, CH_{Ar}α), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.10 (1H, t, ³J=7.2 Hz, CH_{Ar}β), 7.37 (1H, t, ³J=7.7 Hz, CH_{Ar}β), 7.41 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.80 (1H, d, ³J=7.4 Hz, CH_{Ar}α).

¹³C-RMN 23.1 (Me), 23.8 (Me), 25.5 (Me), 26.2 (Me), 26.3 (Me), 55.4 (MeO), 60.8 (75 MHz, (C4), 66.4 (CH₂O), 69.6 (CHMe₂), 75.8 (C4'), 81.0 (C3), 87.8 (C3'), 108.3 CDCl₃, 25°C) (CH_{Ar}), 109.7 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.6 (2 CH_{Ar} PMP), 123.0 (CH_{Ar}), 124.6 (C_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 130.5 (C_{Ar} PMP), 144.5 (C_{Ar}), 156.7 (C_{Ar} PMP), 166.1 (NC=O), 175.0 (NC=O).

IR (KBr) 3347 (OH), 1723 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₃₃N₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 497.2288; Encontrado: 497.2285



Isómero **anti-(+)-12f (m, más polar)**.

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 8.5 (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN 1.05 (3H, d, ³J=6.0 Hz, MeCH), 1.16 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.29 (3H, (300 MHz, s, Me), 1.39 (3H, s, Me), 3.22 (3H, s MeN), 3.45 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 3.74 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=6.4 Hz, Ha), 3.76 (3H, s, MeO), 3.86 (1H, d, ³J=7.6 Hz, H4), 4.18 (1H, s_{ancho}, OH), 4.22 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.37-4.44 (1H, m, H4'), 6.76 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.89 (1H, d, ³J=8.2 Hz, CH_{Ar}α), 6.97 (1H, t, ³J=7.2 Hz, CH_{Ar}β), 7.32-7.37 (1H, m, CH_{Ar}β), 7.36 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.43 (1H, d, ³J=7.3 Hz, CH_{Ar}α).

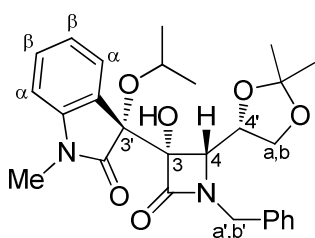
¹³C-RMN 23.2 (Me), 23.9 (Me), 25.1 (Me), 26.3 (Me), 26.6 (Me), 55.4 (MeO), 62.8 (75 MHz, (C4), 66.7 (CH₂O), 70.8 (CHMe₂), 76.8 (C4'), 81.9 (C3), 86.5 (C3'), 108.6 CDCl₃, 25°C) (CH_{Ar}), 109.5 (CMe₂), 113.8 (2 CH_{Ar} PMP), 120.0 (2 CH_{Ar} PMP), 123.2 (CH_{Ar}, C_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 130.2 (C_{Ar} PMP), 130.8 (CH_{Ar}), 144.0 (C_{Ar}), 156.5 (C_{Ar} PMP), 163.7 (NC=O), 173.7 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3362 (OH), 1734 (2 NC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₇H₃₂N₂NaO₇⁺
(ESI) Calculado: 519.2107; Encontrado: 519.2112

(-)-(3*S*,4*S*)-1-Bencil-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-isopropoxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-2-azetidinona, *sin*-(-)-**12g**, y (+)-(3*S*,4*S*)-1-Bencil-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*S*)-3-isopropoxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-2-azetidinona, *anti*-(+)-**12g**

Método A. A partir de 32 mg (0.12 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1b** se aisló el producto **12g** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 26 mg (46%) del compuesto *sin*-(-)-**12g** y 18 mg (33%) del compuesto *anti*-(+)-**12g**. **Método B.** A partir de 38 mg (0.14 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1b** se aisló el producto **12g** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción >95:5. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 40 mg (60%) del compuesto *sin*-(-)-**12g**.



Isómero *sin*-(-)-**12g** (**M**, menos polar).

Aceite poco coloreado.

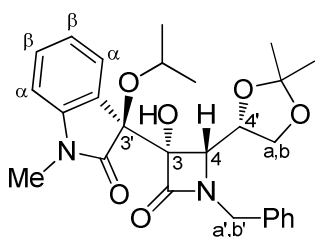
$[\alpha]_D = -52.2$ (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.02 (3H, d, ³J=6.0 Hz, MeCH), 1.05 (3H, d, ³J=6.2 Hz, MeCH), 1.31 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 3.20 (3H, s, MeN), 3.39 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 3.81 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=4.6 Hz, Ha), 4.05 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=7.4 Hz, Hb), 4.13 (1H, d, ²J=15.2 Hz, Ha'), 4.13 (1H, s, OH), 4.35-4.40 (1H, m, H4'), 4.53 (1H, d, ³J=3.1 Hz, H4), 5.09 (1H, d, ²J=15.4 Hz, Hb'), 6.83 (1H, d, ³J=7.8 Hz, CH_{Ar}α), 7.13 (1H, td, ³J=7.6 Hz, ⁴J=0.7 Hz, CH_{Ar}β), 7.30-7.44 (6H, m, CH_{Ar}β, 5 CH_{Ar} Ph), 7.91 (1H, d, ³J=7.0 Hz, CH_{Ar}α).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 23.1 (Me), 24.2 (Me), 24.7 (Me), 26.2 (Me), 26.3 (Me), 44.5 (CH₂N), 59.8 (C4), 66.4 (CH₂O), 69.6 (CHMe₂), 74.2 (C4'), 81.4 (C3), 88.6 (C3'), 108.0 (CH_{Ar}), 110.1 (CMe₂), 123.2 (CH_{Ar}), 125.1 (C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 130.2 (CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar} Ph), 144.7 (C_{Ar}), 168.2 (NC=O), 174.9 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3340 (OH), 1751, 1725 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₃₃N₂O₆⁺
(ESI) Calculado: 481.2339; Encontrado: 481.2332



Isómero *anti*-(+)-**12g** (**m**, más polar).

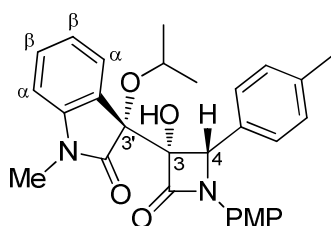
Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +22.0$ (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.04 (3H, d, ³ J=6.1 Hz, MeCH), 1.09 (3H, s, Me), 1.14 (3H, d, ³ J=6.1 Hz, MeCH), 1.25 (3H, s, Me), 3.07 (1H, d, ³ J=8.5 Hz, H ₄), 3.17 (3H, s, MeN), 3.43 (1H, sept, ³ J=6.1 Hz, CHMe ₂), 3.54 (1H, dd, ² J=9.2 Hz, ³ J=5.4 Hz, Ha), 4.05 (1H, t, ² J= ³ J=7.9 Hz, H _b), 4.08 (1H, d, ² J=14.9 Hz, Ha'), 4.10 (1H, s, OH), 4.30-4.37 (1H, m, H _{4'}), 4.67 (1H, d, ² J=14.9 Hz, H _{b'}), 6.82-6.85 (3H, m, CH _{Ar} α, 2 CH _{Ar} Ph), 7.02 (1H, t, ³ J=7.5 Hz, CH _{Ar} β), 7.11-7.17 (3H, m, 3 CH _{Ar} Ph), 7.37 (1H, t, ³ J=7.8 Hz, CH _{Ar} β), 7.47 (1H, d, ³ J=7.4 Hz, CH _{Ar} α).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	23.2 (Me), 23.9 (Me), 25.1 (Me), 26.2 (Me), 26.4 (Me), 44.7 (CH ₂ N), 60.6 (C ₄), 66.5 (CH ₂ O), 70.9 (CHMe ₂), 76.3 (C _{4'}), 81.6 (C ₃), 87.2 (C _{3'}), 108.5 (CH _{Ar}), 109.3 (CMe ₂), 123.4 (CH _{Ar}), 123.5 (C _{Ar}), 126.6 (CH _{Ar}), 127.1 (CH _{Ar} Ph), 128.1 (2 CH _{Ar} Ph), 128.4 (2 CH _{Ar} Ph), 130.7 (CH _{Ar}), 135.1 (C _{Ar} Ph), 144.2 (C _{Ar}), 166.0 (NC=O), 173.9 (NC=O).
IR (CHCl ₃)	3329 (OH), 1754, 1725 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₇ H ₃₃ N ₂ O ₆ ⁺ Calculado: 481.2339; Encontrado: 481.2334

(±)-(3*S*,4*S*)-3-Hidroxi-3-[(*R*)-3-isopropoxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-12h, y (±)-(3*S*,4*S*)-3-Hidroxi-3-[(*S*)-3-isopropoxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(±)-12h

Método A. A partir de 32 mg (0.12 mmol) de la azetidin-2,3-diona (±)-1e se aisló el producto 12h como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 49 mg (56%) del compuesto *sin*-(±)-12h y 27 mg (30%) del compuesto *anti*-(±)-12h. **Método B.** A partir de 42 mg (0.15 mmol) de la azetidin-2,3-diona (±)-1e se aisló el producto 12h como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción >95:5. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 50 mg (69%) del compuesto *sin*-(±)-12h.



Isómero *sin*-(±)-12h (**M**, menos polar).

Sólido poco coloreado.

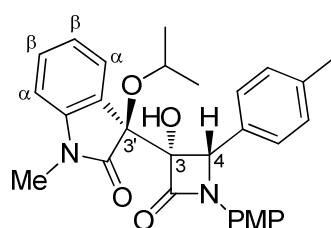
P.f. 213-215 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	0.94 (3H, d, ³ J=6.1 Hz, MeCH), 1.08 (3H, d, ³ J=6.1 Hz, MeCH), 2.17 (1H, s, OH), 2.33 (3H, s, <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 3.18 (3H, s, MeN), 3.55 (1H, sept, ³ J=6.1 Hz, CHMe ₂), 3.77 (3H, s, MeO), 6.16 (1H, s, H ₄), 6.80 (1H, d, ³ J=7.5 Hz, CH _{Ar} α), 6.83 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.13-7.21 (3H, m, CH _{Ar} β, 2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 7.35 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.36-7.38 (3H, m, CH _{Ar} β, 2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 8.02 (1H, dd, ³ J=7.4 Hz, ⁴ J=0.6 Hz, CH _{Ar} α).
--	--

¹³C-RMN 21.2 (MeC₆H₄), 23.1 (Me), 23.8 (Me), 26.3 (Me), 55.4 (MeO), 62.1 (C₄), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 69.7 (CHMe₂), 81.5 (C₃), 87.3 (C_{3'}), 108.0 (CH_{Ar}), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 119.2 (2 CH_{Ar} PMP), 123.0 (CH_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.6 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.3 (CH_{Ar}), 130.4, 130.5 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.4 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 144.8 (C_{Ar}), 156.2 (C_{Ar} PMP), 164.7 (NC=O), 174.4 (NC=O).

IR (KBr) 3362 (OH), 1725 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₉H₃₁N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 487.2233; Encontrado: 487.2231



Isómero **anti-(±)-12h** (m, más polar).

Sólido poco coloreado.

P.f. 183-184 °C.

¹H-RMN 1.04 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.19 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 2.35 (300 MHz, CDCl₃, 25°C) (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.15 (1H, s, OH), 3.25 (3H, s, MeN), 3.54 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 3.73 (3H, s, MeO), 5.49 (1H, s, H₄), 6.74 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.91 (1H, d, ³J=7.8 Hz, CH_{Ar}α), 7.08 (1H, t, ³J=7.5 Hz, CH_{Ar}β), 7.16 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.17 (4H, s_{ancho}, 4 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.39 (1H, td, ³J=7.7 Hz, ⁴J=0.9 Hz, CH_{Ar}β), 7.55 (1H, d, ³J=7.5 Hz, CH_{Ar}α).

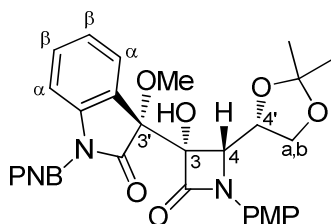
¹³C-RMN 21.2 (MeC₆H₄), 23.3 (Me), 24.0 (Me), 26.4 (Me), 55.4 (MeO), 62.6 (C₄), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 70.3 (CHMe₂), 81.9 (C₃), 87.6 (C_{3'}), 108.6 (CH_{Ar}), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 119.0 (2 CH_{Ar} PMP), 123.0 (CH_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 127.8 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.4 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.2, 130.4 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.6 (CH_{Ar}), 138.3 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 143.9 (C_{Ar}), 156.3 (C_{Ar} PMP), 162.3 (NC=O), 173.7 (NC=O).

IR (KBr) 3395 (OH), 1750, 1717 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₉H₃₁N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 487.2233; Encontrado: 487.2234

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-metoxi-1-(*p*-nitrobenzoyl)-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12i, y (-)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*S*)-3-metoxi-1-(*p*-nitrobenzoyl)-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(-)-12i

Método A. A partir de 54 mg (0.19 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12i** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 80:20. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 82 mg (77%) del compuesto *sin*-(+)-**12i** y 21 mg (19%) del compuesto *anti*-(-)-**12i**.



Isómero ***sin-(+)-12i*** (**M**, menos polar).

Sólido poco coloreado.

P.f. 142-144 °C.

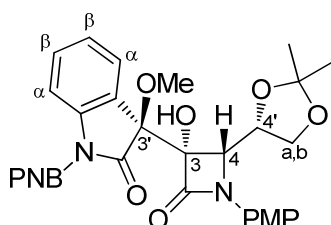
$[\alpha]_D = + 182.0$ (c 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.34 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.11 (3H, s, MeO-C3'), 3.81 (3H, s, MeO), 3.87 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, Ha), 4.11 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, Hb), 4.31 (1H, td, $^3J=6.7$ Hz, $^3J=3.4$ Hz, H4'), 4.57 (1H, s, OH), 5.05 (1H, d, $^3J=3.4$ Hz, H4), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.35 (1H, td, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 7.40 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.50 (1H, td, $^3J=7.9$ Hz, $^4J=1.3$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 7.89 (1H, dd, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$), 7.95 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 7.97 (1H, d, $^3J=7.4$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$), 8.33 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 25.6 (Me), 26.1 (Me), 53.8 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 60.4 (C4), 66.2 (CH_2O), 75.5 (C4'), 82.9 (C3), 87.9 (C3'), 110.2 (CMe_2), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 115.1 (CH_{Ar}), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 122.7 (C_{Ar}), 123.5 (2 CH_{Ar} PNB), 125.9 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 130.0 (2 CH_{Ar} PNB, C_{Ar} PMP), 131.1 (CH_{Ar}), 139.7 (C_{Ar} PNB), 141.2 (C_{Ar} PNB), 150.1 (C_{Ar}), 157.2 (C_{Ar} PMP), 164.8 (NC=O), 166.7 (NC=O), 175.4 (NC=O).

IR (KBr) 3268 (OH), 1757, 1711 (3 NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_{10}^+$
(ESI) Calculado: 604.1931; Encontrado: 604.1926



Isómero ***anti-(-)-12i*** (**m**, más polar).

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = - 152.3$ (c 0.4, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.35 (3H, s, Me), 1.38 (3H, s, Me), 3.13 (3H, s, MeO-C3'), 3.92 (3H, s, MeO), 3.96 (1H, dd, $^2J=9.0$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, Ha), 4.19 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, Hb), 4.27 (1H, s, OH), 4.50 (1H, q, $^3J=6.1$ Hz, H4'), 4.93 (1H, d, $^3J=5.0$ Hz, H4), 6.95 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.37 (1H, td, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 7.40 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.51 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 7.53-7.58 (1H, m, $\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 7.60 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 7.71 (1H, dd, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$), 7.98 (1H, d, $^3J=8.0$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$).

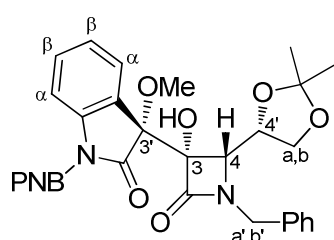
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 25.2 (Me), 26.3 (Me), 53.8 (MeO-C3'), 55.5 (MeO), 60.9 (C4), 66.4 (CH_2O), 75.8 (C4'), 83.3 (C3), 86.8 (C3'), 110.3 (CMe_2), 114.5 (2 CH_{Ar} PMP), 115.6 (CH_{Ar}), 120.7 (2 CH_{Ar} PMP), 122.4 (C_{Ar}), 123.3 (2 CH_{Ar} PNB), 125.8 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 129.5 (2 CH_{Ar} PNB), 129.6 (C_{Ar} PMP), 131.4 (CH_{Ar}), 139.2 (C_{Ar} PNB), 140.2 (C_{Ar} PNB), 149.7 (C_{Ar}), 157.6 (C_{Ar} PMP), 163.3 (NC=O), 166.9 (NC=O), 173.7 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3361 (OH), 1759, 1706 (3 NC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₃₁H₂₉N₃NaO₁₀⁺
(ESI) Calculado: 626.1751; Encontrado: 626.1748

(+)-(3*S*,4*S*)-1-Bencil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-metoxi-1-(*p*-nitrobenzoyl)-2-oxoindolin-3-il]-2-azetidinona, *sin*-(+)-**12j**, y (-)-(3*S*,4*S*)-1-Bencil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*S*)-3-metoxi-1-(*p*-nitrobenzoyl)-2-oxoindolin-3-il]-2-azetidinona, *anti*-(-)-**12j**

Método A. A partir de 73 mg (0.27 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1b** se aisló el producto **12j** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 75:25. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 88 mg (65%) del compuesto *sin*-(+)-**12j** y 30 mg (22%) del compuesto *anti*-(-)-**12j**.



Isómero *sin*-(+)-**12j** (**M**, menos polar).

Aceite poco coloreado

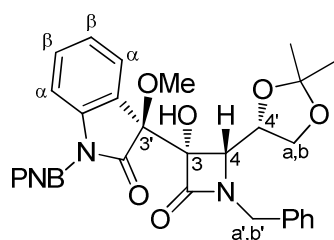
[α]_D = + 48.9 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN 1.37 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 3.10 (3H, s, MeO-C3'), 3.73 (1H, dd, (300 MHz, ²J=9.1 Hz, ³J=4.2 Hz, Ha), 4.04 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=7.2 Hz, Hb), 4.14 (1H, d, ²J=15.0 Hz, Ha'), 4.19 (1H, td, ³J=7.4 Hz, ³J=3.9 Hz, H4'), 4.31 (1H, d, ³J=3.5 Hz, H4), 4.54 (1H, s, OH), 5.06 (1H, d, ²J=15.2 Hz, Hb'), 7.29-7.36 (6H, m, 5 CH_{Ar} Ph, CH_{Ar}β), 7.48 (1H, td, ³J=8.0 Hz, ⁴J=1.4 Hz, CH_{Ar}β), 7.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 7.96 (2H, m, 2 CH_{Ar}α), 8.30 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB).

¹³C-RMN 24.8 (Me), 26.2 (Me), 45.0 (CH₂N), 53.3 (MeO-C3'), 59.9 (C4), 66.3 (CH₂O), 74.3 (C4'), 82.9 (C3), 88.7 (C3'), 110.6 (CMe₂), 115.0 (CH_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 123.4 (2 CH_{Ar} PNB), 126.0 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.9 (2 CH_{Ar} PNB), 131.0 (CH_{Ar}), 134.6 (C_{Ar} Ph), 139.8 (C_{Ar} PNB), 141.1 (C_{Ar} PNB), 150.0 (C_{Ar}), 166.6 (NC=O), 167.3 (NC=O), 175.4 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3240 (OH), 1759, 1733, 1699 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₃₀N₃O₉⁺
(ESI) Calculado: 588.1982; Encontrado: 588.1994



Isómero *anti*-(-)-**12j** (**m**, más polar).

Aceite poco coloreado.

[α]_D = - 17.7 (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.29 (3H, s, Me), 1.30 (3H, s, Me), 3.14 (3H, s, MeO-C3'), 3.67 (1H, dd, ²J=9.4 Hz, ³J=4.0 Hz, Ha), 3.81 (1H, d, ³J=6.6 Hz, H4), 3.97 (1H, dd, ²J=9.4 Hz, ³J=6.9 Hz, Hb), 4.17 (1H, d, ²J=15.2 Hz, Ha'), 4.34 (1H, td, ³J=6.7 Hz, ³J=3.8 Hz, H4'), 4.74 (1H, s, OH), 4.91 (1H, d, ²J=15.1 Hz, Hb'), 7.11-7.14 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.23-7.36 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.31 (1H, td, ³J=7.6 Hz, ⁴J=0.8 Hz, CH_{Ar}β), 7.45 (1H, dd, ³J=7.6 Hz, ⁴J=0.9 Hz, CH_{Ar}α), 7.52 (1H, td, ³J=7.8 Hz, ⁴J=1.3 Hz, CH_{Ar}β), 7.84 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 8.02 (1H, d, ³J=8.2 Hz, CH_{Ar}α), 8.18 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB).

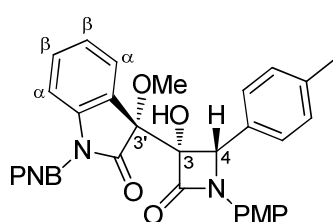
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 24.8 (Me), 26.6 (Me), 44.8 (CH₂N), 53.6 (MeO-C3'), 60.6 (C4), 66.1 (CH₂O), 75.4 (C4'), 83.1 (C3), 88.0 (C3'), 110.2 (CMe₂), 116.1 (CH_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 123.5 (2 CH_{Ar} PNB), 125.4 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 128.39 (2 CH_{Ar} Ph), 128.41 (2 CH_{Ar} Ph), 129.9 (2 CH_{Ar} PNB), 131.4 (CH_{Ar}), 134.6 (C_{Ar} Ph), 139.5 (C_{Ar} PNB), 141.2 (C_{Ar} PNB), 149.8 (C_{Ar}), 166.87 (NC=O), 166.93 (NC=O), 173.3 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3280 (OH), 1768, 1740, 1697 (3 NC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₃₁H₂₉N₃NaO₉⁺
(ESI) Calculado: 610.1801; Encontrado: 610.1811

(±)-(3S,4S)-3-Hidroxi-3-[(R)-3-metoxi-1-(p-nitrobenzoil)-2-oxoindolin-3-il]-4-(p-metilfenil)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-12k

Método A. A partir de 56 mg (0.20 mmol) de la azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **12k** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 75:25. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 70 mg del compuesto *sin*-(±)-**12k** puro y 40 mg de una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 35:65. En conjunto, se obtuvieron 110 mg (92%) de la mezcla de isómeros **12k**.



Isómero ***sin*-(±)-12k (M, menos polar).**

Sólido blanco.

P.f. 200-202 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 2.49 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.15 (3H, s, MeO-C3'), 3.76 (3H, s, MeO), 5.97 (1H, s, H4), 6.80 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.21 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.25 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.29 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.29 (1H, td, ³J=7.4 Hz, ⁴J=0.9 Hz, CH_{Ar}β), 7.41 (1H, td, ³J=7.8 Hz, ⁴J=1.4 Hz, CH_{Ar}β), 7.68 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 7.92-7.96 (2H, m, 2 CH_{Ar}α), 8.12 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB).

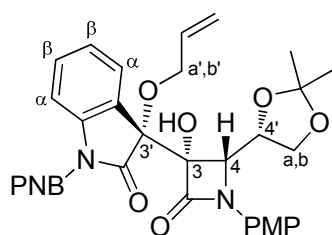
¹³C-RMN 21.3 (MeC₆H₄), 53.9 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 62.6 (C4), 83.4 (C3), 87.6 (C3'), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 114.7 (CH_{Ar}), 119.5 (2 CH_{Ar} PMP), 123.0 (C_{Ar}), 123.5 (2 CH_{Ar} PNB), 125.6 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.81, 129.85 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.2 (2 CH_{Ar} PNB), 130.8 (CH_{Ar}), 139.0 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 139.3 (C_{Ar} PNB), 141.3 (C_{Ar} PNB), 149.8 (C_{Ar}), 156.6 (C_{Ar} PMP), 163.6 (NC=O), 166.7 (NC=O), 175.2 (NC=O).

IR (KBr) 3329 (OH), 1753, 1721 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₃H₂₈N₃O₈⁺
(ESI) Calculado: 594.1876; Encontrado: 594.1873

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-aliloxi-1-(*p*-nitrobenzoil)-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12I

Método A. A partir de 66 mg (0.23 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12I** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 86:14. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/Et₂O 2:1), se obtuvieron 15 mg del compuesto *sin*-(+)-**12I** puro y 116 mg de una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 84:16. En conjunto, se obtuvieron 131 mg (96%) de la mezcla de isómeros **12I**.



Isómero *sin*-(+)-**12I** (**M**, menos polar).

Aceite coloreado.

[α]_D = + 132.7 (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN 1.36 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.71 (1H, ddt, ²J=12.3 Hz, ³J=5.7 Hz, ⁴J=1.3 Hz, Ha'), 3.75-3.81 (1H, m, Hb'), 3.81 (3H, s, MeO), 3.85 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=7.1 Hz, Ha), 4.12 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.33 (1H, td, ³J=6.7 Hz, ³J=3.7 Hz, H4'), 4.79 (1H, s, OH), 4.97-5.04 (2H, m, =CH₂), 5.10 (1H, d, ³J=3.6 Hz, H4), 5.61-5.74 (1H, m, =CH), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.32 (1H, td, ³J=7.6 Hz, ⁴J=0.9 Hz, CH_{Ar}β), 7.41 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.48 (1H, td, ³J=7.9 Hz, ⁴J=1.2 Hz, CH_{Ar}β), 7.88 (1H, dd, ³J=7.5 Hz, ⁴J=0.8 Hz, CH_{Ar}α), 7.94 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 7.96 (1H, d, ³J=7.3 Hz, CH_{Ar}α), 8.33 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB).

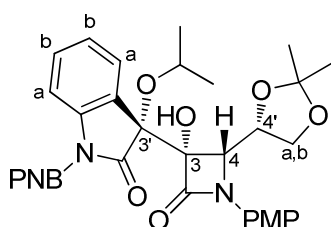
¹³C-RMN 25.6 (Me), 26.1 (Me), 55.4 (MeO), 60.5 (C4), 61.2 (CH₂O), 67.1 (CH₂O), 75.5 (C4'), 82.0 (C3), 88.0 (C3'), 110.2 (CMe₂), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 115.1 (CH_{Ar}), 117.4 (=CH₂), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 122.9 (C_{Ar}), 123.5 (2 CH_{Ar} PNB), 125.8 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 130.0 (2 CH_{Ar} PNB, C_{Ar} PMP), 131.1 (CH_{Ar}), 132.8 (=CH), 139.7 (C_{Ar} PNB), 141.0 (C_{Ar} PNB), 150.0 (C_{Ar}), 157.2 (C_{Ar} PMP), 165.0 (NC=O), 166.6 (NC=O), 175.7 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3268 (OH), 1757, 1710 (3 NC=O).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{33}H_{32}N_3O_{10}^+$
(ESI) Calculado: 630.2088; Encontrado: 630.2089

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-isopropoxi-1-(*p*-nitrobenzoi)-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12m

Método A. A partir de 48 mg (0.16 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12m** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 85:15. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 29 mg del compuesto *sin*-(+)-**12m** puro y 70 mg de una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 80:20. En conjunto, se obtuvieron 99 mg (95%) de la mezcla de isómeros **12m**. **Método B.** A partir de 65 mg (0.22 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12m** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 90:10. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 74 mg (54%) del compuesto *sin*-(+)-**12m**.



Isómero *sin*-(+)-**12m** (**M**, menos polar).

Sólido poco coloreado.

P.f. 134-135 °C.

$[\alpha]_D = +120.9$ (*c* 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 0.91 (3H, d, ³*J*=6.0 Hz, MeCH), 1.03 (3H, d, ³*J*=6.0 Hz, MeCH), 1.34 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.59 (1H, sept, ³*J*=6.0 Hz, CHMe₂), 3.82 (3H, s, MeO), 3.85 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=7.0 Hz, Ha), 4.10 (1H, dd, ²*J*=8.7 Hz, ³*J*=6.6 Hz, Hb), 4.29 (1H, td, ³*J*=6.7 Hz, ³*J*=2.9 Hz, H4'), 4.59 (1H, s, OH), 5.10 (1H, d, ³*J*=2.8 Hz, H4), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.31-7.37 (1H, m, CH_{Ar}β), 7.37 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.49 (1H, td, ³*J*=8.0 Hz, ⁴*J*=1.4 Hz, CH_{Ar}β), 7.93-7.98 (2H, m, 2 CH_{Ar}α), 7.94 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 8.33 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB).

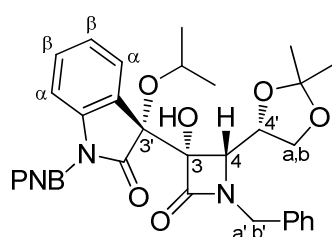
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 23.1 (Me), 23.7 (Me), 25.6 (Me), 26.1 (Me), 55.4 (MeO), 60.5 (C4), 66.2 (CH₂O), 70.3 (CHMe₂), 75.5 (C4'), 81.8 (C3), 88.4 (C3'), 110.1 (CMe₂), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 115.0 (CH_{Ar}), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 123.4 (2 CH_{Ar} PNB), 124.0 (C_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 129.98 (2 CH_{Ar} PNB), 130.04 (C_{Ar} PMP), 130.9 (CH_{Ar}), 139.8 (C_{Ar} PNB), 140.7 (C_{Ar} PNB), 150.0 (C_{Ar}), 157.1 (C_{Ar} PMP), 165.3 (NC=O), 166.8 (NC=O), 176.5 (NC=O).

IR (KBr) 3271 (OH), 1756, 1709 (3 NC=O).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{33}H_{34}N_3O_{10}^+$
(ESI) Calculado: 632.2244; Encontrado: 632.2241

(+)-(3S,4S)-1-Bencil-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(R)-3-isopropoxi-1-(*p*-nitrobenzoil)-2-oxoindolin-3-il]-2-azetidinona, *sin*-(+)-12n

Método A. A partir de 59 mg (0.22 mmol) de la azetidin-2,3-diona (–)-**1b** se aisló el producto **12n** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 85:15. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 87 mg del compuesto *sin*-(+)-**12n** puro y 30 mg de una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 40:60. En conjunto, se obtuvieron 117 mg (89%) de la mezcla de isómeros **12n**. **Método B.** A partir de 63 mg (0.23 mmol) de la azetidin-2,3-diona (–)-**1b** se aisló el producto **12n** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción >95:5. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 59 mg (42%) del compuesto *sin*-(+)-**12n**.



Isómero ***sin*-(+)-12n (M, menos polar).**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +84.2$ (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.01 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.07 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.38 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 3.50 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 3.73 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=4.2 Hz, Ha), 4.03 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=7.3 Hz, Hb), 4.15 (1H, d, ²J=15.4 Hz, Ha'), 4.17-4.21 (1H, m, H4'), 4.39 (1H, d, ³J=2.8 Hz, H4), 4.48 (1H, s, OH), 5.11 (1H, d, ²J=15.4 Hz, Hb'), 7.30-7.42 (6H, m, CH_{Ar}β, 5 CH_{Ar} Ph), 7.48 (1H, td, ³J=7.8 Hz, ⁴J=1.3 Hz, CH_{Ar}β), 7.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 7.94 (1H, d, ³J=8.0 Hz, CH_{Ar}α), 8.04 (1H, dd, ³J=7.6 Hz, ⁴J=0.9 Hz, CH_{Ar}α), 8.28 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB).

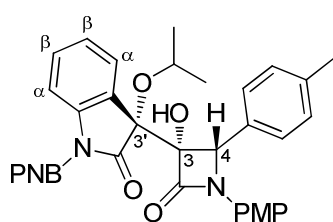
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 23.1 (Me), 24.0 (Me), 24.8 (Me), 26.2 (Me), 44.7 (CH₂N), 60.1 (C4), 66.3 (CH₂O), 70.5 (CHMe₂), 74.3 (C4'), 82.2 (C3), 88.8 (C3'), 110.4 (CMe₂), 114.8 (CH_{Ar}), 123.3 (2 CH_{Ar} PNB), 124.4 (C_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.9 (2 CH_{Ar} PNB), 130.7 (CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar} Ph), 139.8 (C_{Ar} PNB), 140.7 (C_{Ar} PNB), 149.9 (C_{Ar}), 166.7 (NC=O), 167.4 (NC=O), 176.4 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3235 (OH), 1760, 1730, 1697 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₃H₃₄N₃O₉⁺
(ESI) Calculado: 616.2295; Encontrado: 616.2302

(±)-(3S,4S)-3-Hidroxi-3-[(R)-3-isopropoxi-1-(p-nitrobenzoil)-2-oxoindolin-3-il]-4-(p-metilfenil)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-12o

Método A. A partir de 50 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **12o** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 80:20. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 15 mg del compuesto *sin*-(±)-**12o** puro y 73 mg de una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 75:25. En conjunto, se obtuvieron 88 mg (79%) de la mezcla de isómeros **12o**. **Método B.** A partir de 41 mg (0.15 mmol) de la azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **12o** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción >95:5. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 64 mg (71%) del compuesto *sin*-(±)-**12o**.



Isómero ***sin*-(±)-12o (M, menos polar).**

Sólido poco coloreado.

P.f. 187-188 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.00 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.07 (3H, d, ³J=6.0 Hz, MeCH), 2.47 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 2.63 (1H, s, OH), 3.63 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 3.77 (3H, s, MeO), 5.97 (1H, s, H₄), 6.83 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.19 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.24 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.31 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.37 (1H, td, ³J=7.6 Hz, ⁴J=1.0 Hz, CH_{Ar}β), 7.48 (1H, td, ³J=7.8 Hz, ⁴J=1.4 Hz, CH_{Ar}β), 7.67 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB), 7.95 (1H, d, ³J=7.9 Hz, CH_{Ar}α), 8.07 (1H, dd, ³J=7.4 Hz, ⁴J=1.0 Hz, CH_{Ar}α), 8.12 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNB).

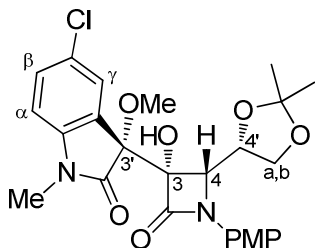
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 21.2 (MeC₆H₄), 23.2 (Me), 23.8 (Me), 55.4 (MeO), 62.6 (C₄), 70.8 (CHMe₂), 82.4 (C₃), 87.8 (C_{3'}), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 114.5 (CH_{Ar}), 119.4 (2 CH_{Ar} PMP), 123.5 (2 CH_{Ar} PNB), 124.4 (C_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.99, 130.04 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.2 (2 CH_{Ar} PNB), 130.8 (CH_{Ar}), 139.0 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 139.4 (C_{Ar} PNB), 140.9 (C_{Ar} PNB), 149.8 (C_{Ar}), 156.6 (C_{Ar} PMP), 163.8 (NC=O), 166.8 (NC=O), 176.2 (NC=O).

IR (KBr) 3326 (OH), 1754, 1723 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₅H₃₂N₃O₈⁺
(ESI) Calculado: 622.2189; Encontrado: 622.2185

(+)-(3S,4S)-3-[(R)-5-Cloro-1-metil-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12p, y (-)-(3S,4S)-3-[(S)-5-Cloro-1-metil-3-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(-)-12p

Método A. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a, y tras una conversión del 75%, se aisló el producto 12p como una mezcla de isómeros *sin*/*anti* en proporción 70:30. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:2), se obtuvieron 40 mg (61%) del compuesto *sin*-(+)-12p y 17 mg (26%) del compuesto *anti*-(-)-12p.



Isómero *sin*-(+)-12p (**M**, menos polar).

Aceite poco coloreado.

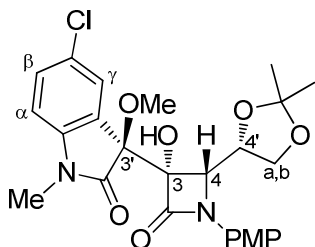
$[\alpha]_D = +13.3$ (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN 1.31 (3H, s, Me), 1.32 (3H, s, Me), 3.05 (3H, s, MeO-C3'), 3.25 (3H, s, MeN), 3.82 (3H, s, MeO), 3.94 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=7.2 Hz, Ha), 4.13 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.36 (1H, s, OH), 4.43 (1H, td, ³J=6.8 Hz, ³J=3.1 Hz, H4'), 5.22 (1H, d, ³J=3.1 Hz, H4), 6.79 (1H, d, ³J=8.2 Hz, CH_{Ar}α), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.36 (1H, dd, ³J=8.3 Hz, ⁴J=2.1 Hz, CH_{Ar}β), 7.43 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.85 (1H, d, ⁴J=2.0 Hz, CH_{Ar}γ).

¹³C-RMN 25.6 (Me), 26.1 (Me), 26.4 (Me), 53.4 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 60.4 (C4), 66.3 (CH₂O), 75.6 (C4'), 82.4 (C3), 87.3 (C3'), 109.1 (CMe₂), 109.8 (CH_{Ar}), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (2 CH_{Ar} PMP), 125.3 (C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar} PMP), 130.4 (CH_{Ar}), 143.5 (C_{Ar}), 156.9 (C_{Ar} PMP), 165.6 (NC=O), 173.5 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3295 (OH), 1721 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₂₈ClN₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 503.1580; Encontrado: 503.1566



Isómero *anti*-(-)-12p (**m**, más polar).

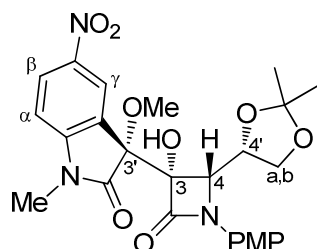
Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = -8.6$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.33 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.15, 3.16 (3H, s, MeO-C3'); 3H, s MeN), 3.78 (3H, s, MeO), 3.76-3.82 (1H, m, Ha), 4.20 (1H, dd, ² J=9.0 Hz, ³ J=6.5 Hz, Hb), 4.62 (1H, s, OH), 4.38 (1H, d, ³ J=6.1 Hz, H4), 4.45 (1H, q, ³ J=6.4 Hz, H4'), 6.81 (1H, d, ³ J=8.2 Hz, CH _{Ar} α), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.35 (1H, dd, ³ J=8.3 Hz, ⁴ J=2.1 Hz, CH _{Ar} β), 7.37 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.51 (1H, d, ⁴ J=2.2 Hz, CH _{Ar} γ).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	25.2 (Me), 26.4 (Me, MeN), 53.9 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 62.2 (C4), 66.5 (CH ₂ O), 76.2 (C4'), 82.7 (C3), 86.4 (C3'), 109.6 (CMe ₂), 109.8 (CH _{Ar}), 114.0 (2 CH _{Ar} PMP), 120.4 (2 CH _{Ar} PMP), 124.1 (C _{Ar}), 127.0 (CH _{Ar}), 129.0 (C _{Ar}), 129.9 (C _{Ar} PMP), 130.8 (CH _{Ar}), 142.8 (C _{Ar}), 156.9 (C _{Ar} PMP), 163.6 (NC=O), 172.2 (NC=O).
IR (CHCl ₃)	3330 (OH), 1738 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₅ H ₂₈ ClN ₂ O ₇ ⁺ Calculado: 503.1580; Encontrado: 503.1575

(+)-(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(R)-1-metil-3-metoxi-5-nitro-2-oxoindolin-3-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12q

Método A. A partir de 58 mg (0.19 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12q** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 85:15. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 46 mg del compuesto *sin*-(+)-**12q** puro y 34 mg de una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 64:36. En conjunto, se obtuvieron 80 mg (83%) de la mezcla de isómeros **12q**.



Isómero *sin*-(+)-**12q** (**M**, menos polar).

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 9.2 (c 2.5, CHCl₃).

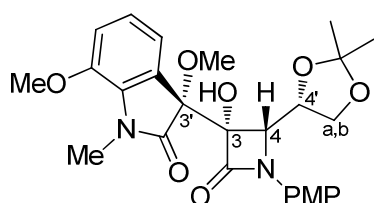
¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.34 (3H, s, Me), 1.39 (3H, s, Me), 3.03 (3H, s, MeO-C3'), 3.31 (3H, s MeN), 3.79 (3H, s, MeO), 3.92 (1H, dd, ² J=8.8 Hz, ³ J=7.5 Hz, Ha), 4.16 (1H, dd, ² J=8.8 Hz, ³ J=6.4 Hz, Hb), 4.41 (1H, td, ³ J=6.9 Hz, ³ J=4.8 Hz, H4'), 5.06 (1H, s, OH), 5.16 (1H, d, ³ J=4.8 Hz, H4), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 6.88 (1H, d, ³ J=8.6 Hz, CH _{Ar} α), 7.46 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 8.26 (1H, dd, ³ J=8.6 Hz, ⁴ J=2.3 Hz, CH _{Ar} β), 8.55 (1H, d, ⁴ J=2.3 Hz, CH _{Ar} γ).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	25.6 (Me), 26.2 (Me), 26.7 (Me), 53.6 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 61.2 (C4), 66.2 (CH ₂ O), 75.9 (C4'), 82.2 (C3), 86.9 (C3'), 107.7 (CH _{Ar}), 109.8 (CMe ₂), 114.1 (2 CH _{Ar} PMP), 120.8 (2 CH _{Ar} PMP), 122.4 (CH _{Ar}), 125.0 (C _{Ar}), 127.2 (CH _{Ar}), 129.9 (C _{Ar} PMP), 143.7 (C _{Ar}), 150.4 (C _{Ar}), 157.1 (C _{Ar} PMP), 165.6 (NC=O), 174.2 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3265 (OH), 1723 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₂₈N₃O₉⁺
(ESI) Calculado: 514.1820; Encontrado: 514.1840

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-1-metil-3,7-dimetoxi-2-oxoindolin-3-il]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-**12r**, y (+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*S*)-1-metil-3,7-dimetoxi-2-oxoindolin-3-il]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-**12r**

Método A. A partir de 51 mg (0.17 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12r** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:2), se obtuvieron 49 mg (57%) del compuesto *sin*-(+)-**12r** y 27 mg (31%) del compuesto *anti*-(+)-**12r**.



Isómero *sin*-(+)-**12r** (**M**, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 160-162 °C.

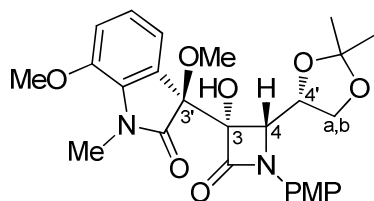
[α]_D = + 35.6 (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN 1.32 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 3.02 (3H, s, MeO-C3'), 3.52 (3H, s, MeN), 3.79 (3H, s, MeO), 3.86 (3H, s, MeO), 3.96 (1H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=7.2 Hz, Ha), 4.14 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.39 (1H, s, OH), 4.43 (1H, td, ³J=6.7 Hz, ³J=4.5 Hz, H4'), 5.15 (1H, d, ³J=4.4 Hz, H4), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.93 (1H, d, ³J=7.9 Hz, CH_{Ar}), 7.05 (1H, t, ³J=8.0 Hz, CH_{Ar}), 7.39 (1H, d, ³J=7.0 Hz, CH_{Ar}), 7.45 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 25.5 (Me), 26.2 (Me), 29.8 (MeN), 53.2 (MeO-C3'), 55.4 (MeO), 55.8 (MeO), 60.7 (C4), 66.4 (CH₂O), 75.9 (C4'), 82.0 (C3), 87.4 (C3'), 109.7 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 114.4 (CH_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 120.6 (2 CH_{Ar} PMP), 123.9 (CH_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar} PMP), 132.7 (C_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 156.7 (C_{Ar} PMP), 165.5 (NC=O), 174.1 (NC=O).

IR (KBr) 3341 (OH), 1716 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₆H₃₁N₂O₈⁺
(ESI) Calculado: 499.2075; Encontrado: 499.2065



Isómero *anti*-(+)-**12r** (**m**, más polar).

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 76.3 (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.29 (3H, s, Me), 1.38 (3H, s, Me), 3.11 (3H, s, MeO-C3'), 3.49 (3H, s, MeN), 3.66 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=6.7 Hz, Ha), 3.76 (3H, s, MeO), 3.76-3.79 (1H, m, H₄), 3.86 (3H, s, MeO), 4.20 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.40 (1H, q, ³J=6.9 Hz, H₄'), 4.42 (1H, s, OH), 6.77 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.90-6.92 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.01 (1H, dd, ³J=5.6 Hz, ³J=3.0 Hz, CH_{Ar}), 7.37 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

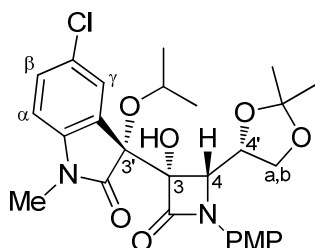
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.0 (Me), 26.5 (Me), 29.7 (MeN), 53.7 (MeO-C3'), 55.3 (MeO), 55.9 (MeO), 62.9 (C₄), 66.6 (CH₂O), 76.7 (C₄'), 82.4 (C₃), 86.4 (C₃'), 109.5 (CMe₂), 113.8 (2 CH_{Ar} PMP), 114.6 (CH_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 120.2 (2 CH_{Ar} PMP), 123.5 (C_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{Ar} PMP), 132.0 (C_{Ar}), 145.5 (C_{Ar}), 156.2 (C_{Ar} PMP), 163.6 (NC=O), 173.2 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3360 (OH), 1744, 1718 (2 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₆H₃₁N₂O₈⁺
Calculado: 499.2075; Encontrado: 499.2058

(+)-(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-5-Cloro-3-isopropoxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il]-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12s

Método B. A partir de 30 mg (0.10 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a, y tras una conversión del 80%, se aisló el producto **12s** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 90:10. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 28 mg (63%) del compuesto *sin*-(+)-12s.



Isómero *sin*-(+)-12s (M).

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 19.6 (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 0.86 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.04 (3H, d, ³J=6.0 Hz, MeCH), 1.31 (3H, s, Me), 1.33 (3H, s, Me), 3.24 (3H, s, MeN), 3.49 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 3.82 (3H, s, MeO), 3.92 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=7.2 Hz, Ha), 4.13 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.42 (1H, s, OH), 4.43 (1H, td, ³J=6.9 Hz, ³J=2.8 Hz, H₄'), 5.24 (1H, d, ³J=2.8 Hz, H₄), 6.78 (1H, d, ³J=8.3 Hz, CH_{Ar}α), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.34 (1H, dd, ³J=8.2 Hz, ⁴J=2.1 Hz, CH_{Ar}β), 7.40 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.87 (1H, d, ⁴J=2.0 Hz, CH_{Ar}γ).

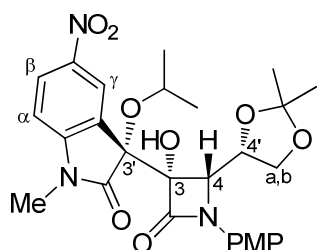
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 23.1 (Me), 23.8 (Me), 25.6 (Me), 26.1 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 60.3 (C₄), 66.2 (CH₂O), 69.9 (CHMe₂), 75.5 (C₄'), 81.2 (C₃), 87.8 (C₃'), 109.1 (CH_{Ar}), 109.3 (CMe₂), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (2 CH_{Ar} PMP), 126.8 (C_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 130.3 (C_{Ar} PMP), 143.1 (C_{Ar}), 156.9 (C_{Ar} PMP), 166.2 (NC=O), 174.6 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3278 (OH), 1722 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₃₂ClN₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 531.1893; Encontrado: 531.1889

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-isopropoxi-1-metil-5-nitro-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12t

Método B. A partir de 51 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a se aisló el producto **12t** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 92:8. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 84 mg (89%) del compuesto *sin*-(+)-12t.



Isómero *sin*-(+)-12t (**M**).

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 5.3 (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN 0.82 (3H, d, ³J=6.0 Hz, MeCH), 1.01 (3H, d, ³J=6.1 Hz, MeCH), 1.34 (3H, s, Me), 1.39 (3H, s, Me), 3.29 (3H, s MeN), 3.44 (1H, sept, ³J=6.0 Hz, CHMe₂), 3.79 (3H, s, MeO), 3.91 (1H, dd, ²J=8.5 Hz, ³J=7.5 Hz, Ha), 4.16 (1H, dd, ²J=9.2 Hz, ³J=6.8 Hz, Hb), 4.42 (1H, q, ³J=6.2 Hz, H4'), 5.09 (1H, s, OH), 5.16 (1H, d, ³J=4.7 Hz, H4), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.89 (1H, d, ³J=8.6 Hz, CH_{Ar}α), 7.43 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 8.24 (1H, dd, ³J=8.6 Hz, ⁴J=2.2 Hz, CH_{Ar}β), 8.54 (1H, d, ⁴J=2.2 Hz, CH_{Ar}γ).

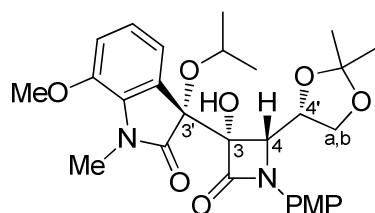
¹³C-RMN 23.1 (Me), 23.8 (Me), 25.6 (Me), 26.2 (Me), 26.7 (Me), 55.4 (MeO), 61.4 (C4), 66.2 (CH₂O), 70.4 (CHMe₂), 75.9 (C4'), 81.0 (C3), 87.3 (C3'), 107.6 (CH_{Ar}), 109.7 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 122.5 (CH_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 130.3 (C_{Ar} PMP), 143.5 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 157.0 (C_{Ar} PMP), 166.2 (NC=O), 175.1 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3266 (OH), 1721 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₃₂N₃O₉⁺
(ESI) Calculado: 542.2133; Encontrado: 542.2154

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-isopropoxi-1-metil-7-metoxi-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12u

Método B. A partir de 51 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a se aisló el producto **12u** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 95:5. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 51 mg (55%) del compuesto *sin*-(+)-12u.

Isómero ***sin*-(+)-12u (M)**.

Aceite poco coloreado.

 $[\alpha]_D = +33.8$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 0.86 (3H, d, ³J=6.2 Hz, MeCH), 1.05 (3H, d, ³J=6.0 Hz, MeCH), 1.32 (3H, s, Me), 1.38 (3H, s, Me), 3.48 (1H, sept, ³J=6.1 Hz, CHMe₂), 3.52 (3H, s, MeN), 3.81 (3H, s, MeO), 3.86 (3H, s, MeO), 3.95 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=7.3 Hz, Ha), 4.16 (1H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.41 (1H, s, OH), 4.44 (1H, td, ³J=6.9 Hz, ³J=4.1 Hz, H4'), 5.18 (1H, d, ³J=4.0 Hz, H4), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.88 (1H, d, ³J=8.4 Hz, CH_{Ar}), 7.03 (1H, t, ³J=7.9 Hz, CH_{Ar}), 7.43-7.40 (3H, m, CH_{Ar}, 2 CH_{Ar} PMP).

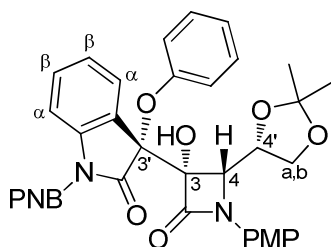
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 23.1 (Me), 23.8 (Me), 25.5 (Me), 26.2 (Me), 29.8 (Me), 55.4 (MeO), 55.8 (MeO), 60.8 (C4), 66.4 (CH₂O), 69.6 (CHMe₂), 75.9 (C4'), 80.9 (C3), 87.9 (C3'), 109.7 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.2 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 120.6 (2 CH_{Ar} PMP), 123.6 (CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar} PMP), 132.3 (C_{Ar}), 145.3 (C_{Ar}), 156.7 (C_{Ar} PMP), 166.0 (NC=O), 175.1 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3349 (OH), 1744, 1718 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₈H₃₅N₂O₈⁺
(ESI) Calculado: 527.2388; Encontrado: 527.2409

(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[(*R*)-3-fenoxi-1-(*p*-nitrobenzoil)-2-oxoindolin-3-il]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-12v

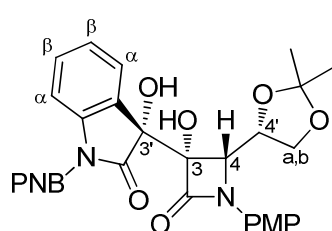
Método D. A partir de 52 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el producto **12v** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 77:23. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 60 mg (50%) de la mezcla inseparable de isómeros **12v**, como un aceite coloreado.

Isómero ***sin*-12v (M)**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.35 (3H, s, Me), 1.36 (3H, s, Me), 3.82 (3H, s, MeO), 3.92 (1H, dd, ² J=9.4 Hz, ³ J=6.4 Hz, Ha), 4.12 (1H, dd, ² J=9.0 Hz, ³ J=6.6 Hz, Hb), 4.37 (1H, td, ³ J=6.7 Hz, ³ J=2.7 Hz, H4'), 4.70 (1H, s, OH), 5.32 (1H, d, ³ J=2.6 Hz, H4), 6.62-6.67 (2H, m, 2 CH _{Ar} PhO), 6.93 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.04-7.09 (1H, m, CH _{Ar} PhO), 7.13-7.18 (2H, m, 2 CH _{Ar} PhO), 7.35 (1H, td, ³ J=7.5 Hz, ⁴ J=0.8 Hz, CH _{Ar} β), 7.45 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.48-7.52 (1H, m, CH _{Ar} β), 7.64 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PNB), 7.90 (1H, d, ³ J=8.2 Hz, CH _{Ar} α), 8.07 (1H, d, ³ J=6.9 Hz, CH _{Ar} α), 8.25 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PNB).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	25.6 (Me), 26.0 (Me), 55.4 (MeO), 60.4 (C4), 66.1 (CH ₂ O), 75.3 (C4'), 83.2 (C3), 88.3 (C3'), 110.3 (CMe ₂), 114.6 (2 CH _{Ar} PMP), 114.9 (CH _{Ar}), 120.2 (2 CH _{Ar} PMP), 120.8 (2 CH _{Ar} PhO), 123.4 (2 CH _{Ar} PNB), 123.8 (C _{Ar}), 124.5 (CH _{Ar} PhO), 126.1 (CH _{Ar}), 127.4 (CH _{Ar}), 129.6 (2 CH _{Ar} PhO), 129.9 (C _{Ar} PMP), 130.0 (2 CH _{Ar} PNB), 131.3 (CH _{Ar}), 139.4 (C _{Ar} PNB), 140.5 (C _{Ar} PNB), 150.0 (C _{Ar}), 154.3 (C _{Ar} PhO), 157.3 (C _{Ar} PMP), 164.9 (NC=O), 166.6 (NC=O), 173.8 (NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₃₆ H ₃₁ N ₃ O ₁₀ ⁺ Calculado: 665.2082; Encontrado: 665.2100

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-3-[(*R*)-3-hidroxi-1-(*p*-nitrobenzoil)-2-oxoindolin-3-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-12w

Método E. A partir de 69 mg (0.24 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras filtración de la mezcla de reacción, se obtuvieron 82 mg (59%) del compuesto *sin*-(+)-**12w**.



Isómero *sin*-(+)-**12w** (**M**).

Sólido marrón.

P.f. 178-180 °C.

[α]_D = + 182.0 (c 0.5, DMSO).

¹H-RMN (300 MHz, d ⁶ -acetona, 25°C)	1.32 (3H, s, Me), 1.42 (3H, s, Me), 3.80-3.85 (1H, m, Ha), 3.84 (3H, s, MeO), 4.25 (1H, dd, ² J=8.6 Hz, ³ J=6.6 Hz, Hb), 4.42 (1H, q, ³ J=7.3 Hz, H4'), 5.04 (1H, d, ³ J=7.9 Hz, H4), 6.98 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.35 (1H, td, ³ J=7.6 Hz, ⁴ J=1.0 Hz, CH _{Ar} β), 7.52 (1H, td, ³ J=7.8 Hz, ⁴ J=1.4 Hz, CH _{Ar} β), 7.74 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.96 (1H, d, ³ J=8.2 Hz, CH _{Ar} α), 8.05 (1H, dd, ³ J=7.4 Hz, ⁴ J=1.2 Hz, CH _{Ar} α), 8.07 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PNB), 8.45 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PNB).
¹³C-RMN (75 MHz, d ⁶ -DMSO, 25°C)	25.4 (Me), 26.4 (Me), 55.4 (MeO), 62.5 (C4), 65.8 (CH ₂ O), 76.6 (C3), 77.6 (C4'), 87.2 (C3'), 108.5 (CMe ₂), 114.1 (2 CH _{Ar} PMP, CH _{Ar}), 119.7 (2 CH _{Ar} PMP), 123.7 (2 CH _{Ar} PNB), 125.1 (CH _{Ar}), 126.8 (CH _{Ar}), 129.2 (C _{Ar}), 129.9 (CH _{Ar}), 130.2 (2 CH _{Ar} PNB), 130.9 (C _{Ar} PMP), 140.0 (C _{Ar} PNB), 140.2 (C _{Ar} PNB), 149.8 (C _{Ar}), 156.1 (C _{Ar} PMP), 164.9 (NC=O), 167.1 (NC=O), 177.2 (NC=O).

IR (KBr) 3322 (2 OH), 1755, 1727 (3 NC=O).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{30}H_{28}N_3O_{10}^+$

(ESI) Calculado: 590.1775; Encontrado: 590.1792

CAPÍTULO IV

REACCIONES MULTICOMPONENTE DE CARBONIL- β -LACTAMAS CON ISONITRILOS

IV.1. ANTECEDENTES

IV.1.1. Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos. Reacciones de Passerini y Ugi

Los isonitrilos son la única clase de compuestos orgánicos estables que poseen un carbono divalente en su grupo funcional,³³⁴ lo que hace que sean compuestos altamente reactivos. En la Figura IV.1 se recoge la estructura de los isonitrilos, la cual se representa en cualquiera de sus dos formas resonantes. Curiosamente, a pesar de su gran reactividad, se han podido aislar diversos productos naturales conteniendo dicha funcionalidad.³³⁵

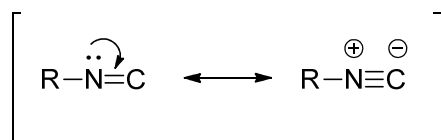
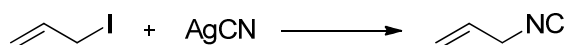


Figura IV.1

La química de los isonitrilos comenzó en 1859 cuando Lieke obtuvo inesperadamente alilisonitrilo al intentar llevar a cabo la sustitución nucleófila del yoduro de alilo con cianuro de plata (Esquema IV.1).³³⁶ Sin embargo, la química de esta clase de compuestos no se estudió en profundidad hasta el descubrimiento de la reacción de Ugi.³³⁷



Esquema IV.1

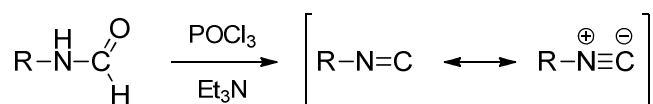
³³⁴ El monóxido de carbono y los carbenos también son especies con un átomo de carbono divalente. Sin embargo, la mayoría de los carbenos tienen tiempos de vida muy cortos.

³³⁵ Para revisiones, veáanse: (a) Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 164. (b) Scheuer, P. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 433. (c) Edenborough, M. S.; Herbert, R. B. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 5, 229. Recientemente, se ha descubierto la monamflectina A, un isonitrilo β-lactámico que presenta actividad biológica como antimalárico. Véase: (d) Avilés, E.; Rodríguez, A. D. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5290.

³³⁶ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

³³⁷ (a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.

El descubrimiento, en 1958, de un método general de síntesis de isonitrilos provocó el interés por el estudio de su reactividad.³³⁸ Aunque se han descrito diferentes modificaciones, este procedimiento consiste en la reacción de deshidratación de las correspondientes formamidas *N*-sustituidas utilizando la combinación de una base y oxiclórico de fósforo o cualquier otro agente deshidratante inorgánico (Esquema IV.2).



Esquema IV.2

Muy recientemente, se ha publicado una recopilación sobre la reactividad de isonitrilos.³³⁹ Teniendo en cuenta las formas resonantes representadas en la Figura IV.1 podemos comprobar que los isonitrilos presentan tanto carácter electrófilo como nucleófilo. Estos compuestos son electrófilos bastante débiles, por lo que sólo reaccionan con nucleófilos fuertes tales como compuestos organometálicos, o con nucleófilos más débiles en presencia de ácidos fuertes o complejos de metales de transición como catalizadores. Por otra parte, presentan un carácter nucleófilo muy moderado, comparable al de los alilsilanos, sililenolésteres, furanos o pirroles.³⁴⁰ Además, se ha observado que los isonitrilos alifáticos son más nucleófilos que los correspondientes análogos aromáticos.

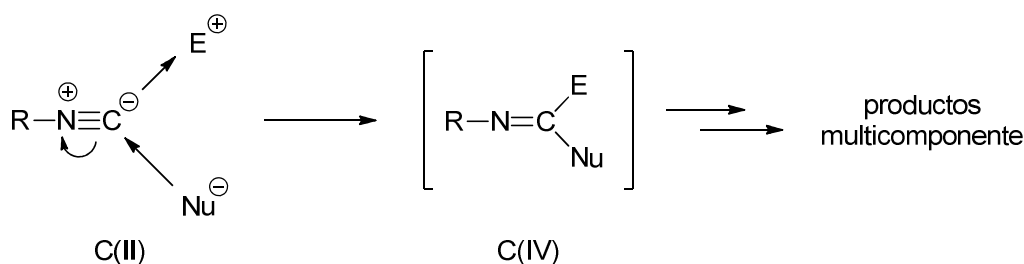
Como se ha comentado anteriormente, el grupo funcional isonitrilo presenta un carbono divalente, lo que le confiere una reactividad única. Lógicamente, este átomo de carbono tiende a oxidarse para alcanzar un estado tetravalente, característico del resto de compuestos orgánicos. Por ello, los isonitrilos son capaces de reaccionar con un electrófilo y un nucleófilo

³³⁸ (a) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702. Para algunas reacciones posteriores, veáanse: (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239. (c) Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 452. (c) Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400.

³³⁹ (a) *Isocyanide Chemistry. Applications in Synthesis and Material Science*; Nenajdenko, V., Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, 2012. A pesar de que existe un gran número de revisiones y capítulos de libro sobre reacciones multicomponente basadas en isonitrilos, hace más de cuarenta años que no se publicaba una recopilación completa sobre la reactividad de estos compuestos. Para la primera revisión sobre la química de isonitrilos, véase: (b) *Isonitrile Chemistry*. Ugi, I., Ed.; Academic Press, New York, 1971.

³⁴⁰ (a) Mayr, H.; Ofial, A.R. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 584. (b) Tumanov, V. V.; Tishkov, A. A.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3563.

simultáneamente, debido a la carga formal negativa del átomo de carbono terminal y al aparente triple enlace $N\equiv C$, respectivamente (Esquema IV.3). Los intermediarios de tipo imínico así generados pueden evolucionar posteriormente por numerosas vías de reacción, dando lugar a productos con estructuras muy diversas. Dado que en esta transformación participan tres moléculas distintas, se trata, por lo tanto, de un proceso multicomponente.



Esquema IV.3

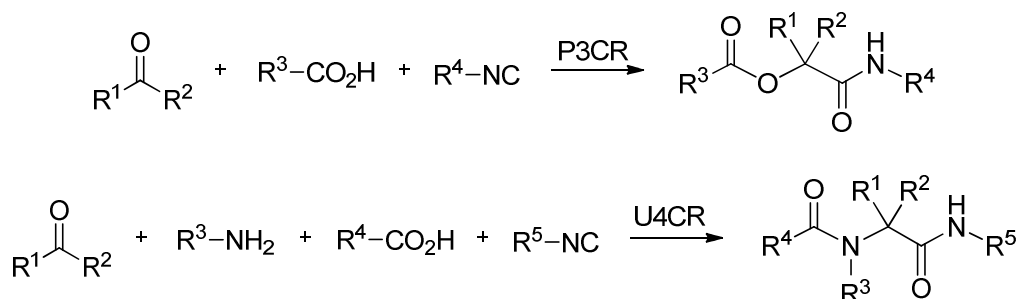
Además, los isonitrilos son especialmente interesantes debido a su versatilidad en términos de compatibilidad con grupos funcionales y los elevados valores de quimio-, regio- y estereoselectividad que se pueden obtener. Las reacciones multicomponente basadas en isonitrilos (IMCRs) son los procesos multicomponente más importantes.³⁴¹ Prueba de ello es el amplio número de trabajos publicados en la bibliografía sobre este tema.

Passerini descubrió la primera reacción multicomponente utilizando un isonitrilo en 1921.³⁴² El proceso consiste en la reacción simultánea de tres componentes (P3CR): un aldehído o cetona, un isonitrilo y un ácido carboxílico dan lugar a la formación de α -aciloxicarboxamidas en un solo paso (Esquema IV.4). Posteriormente, en el año 1959, se describió la reacción de Ugi, un proceso similar a la reacción de Passerini pero incorporando una amina como cuarto componente adicional (U4CR) (Esquema IV.4).³³⁷ Por medio de esta reacción se pueden obtener α -acilaminoamidas con un amplio patrón de sustitución. El

³⁴¹ Para revisiones específicas sobre el tema, veánse: (a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17. (b) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, 8, 53. (c) Ugi, I.; Dömling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168. (d) Referencia 218. Para revisiones generales sobre reacciones multicomponente, incluidas las basadas en isonitrilos, veánse también: (e) Referencia 207a. (f) Referencia 6.

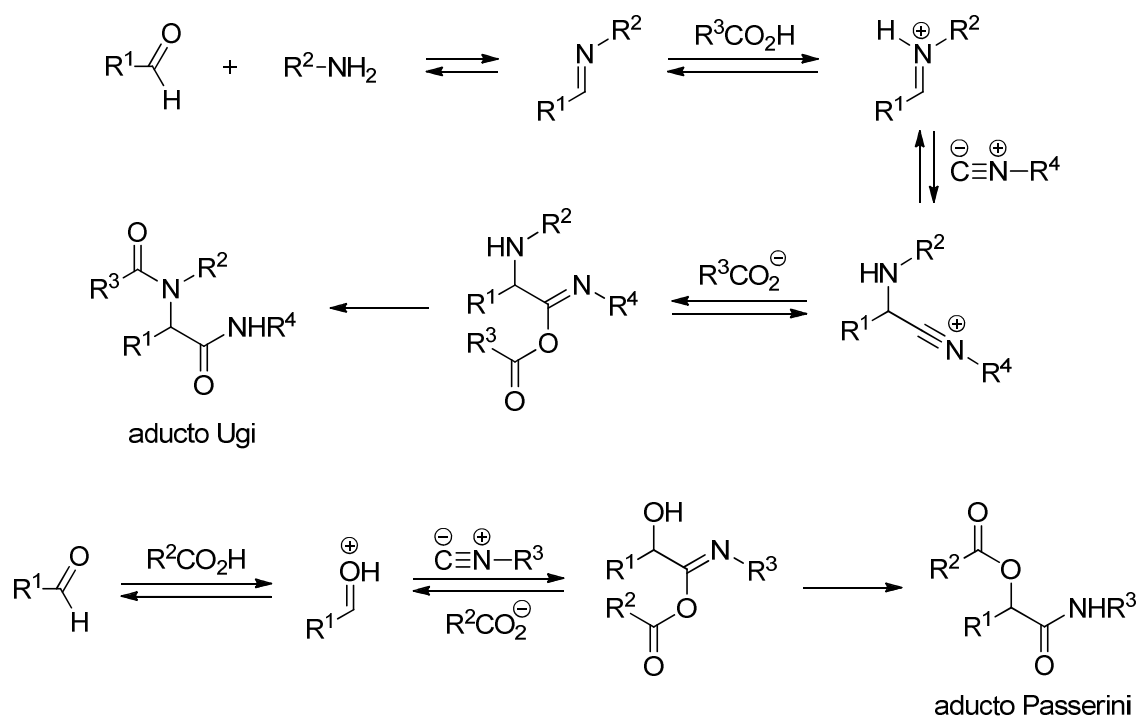
³⁴² (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126. (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

descubrimiento de ambas reacciones ha provocado un espectacular desarrollo de la química de isonitrilos y del estudio de los procesos multicomponente.



Esquema IV.4

Desde su descubrimiento, se ha intentado esclarecer el mecanismo de reacción de estos dos procesos, si bien existen pocos estudios al respecto.³⁴¹ El mecanismo aceptado de la reacción de Ugi se muestra en el Esquema IV.5.

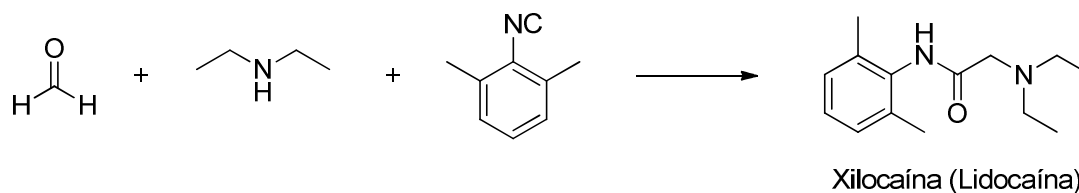


Esquema IV.5

En primer lugar, el compuesto carbonílico y la amina primaria reaccionan para dar lugar a la correspondiente imina. A continuación, el ácido carboxílico protona la imina intermedia, generando un catión iminio e incrementando, de este modo, la electrofilia del enlace C=N. Posteriormente, el isonitrilo, de moderado carácter nucleófilo, se adiciona al catión iminio incorporándose el grupo carboxilato al carbono del isonitrilo. Es posible que estos dos pasos de oxidación

del carbono del isonitrilo transcurran de manera simultánea. Finalmente, la hidroxilimina O-acilada resultante experimenta, de forma irreversible, una transposición de Mumm³⁴³ que desplaza los equilibrios previos hacia la formación del producto Ugi. Un mecanismo análogo puede proponerse para la reacción de Passerini, vía adición del isonitrilo al correspondiente compuesto carbonílico protonado y transposición final del grupo acilo a la posición hidroxílica libre (Esquema IV.5).

El alcance de la reacción de Ugi se ha estudiado posteriormente variando tanto la amina como el componente ácido.³⁴⁴ De hecho, una de las primeras modificaciones realizada fue la utilización de aminas secundarias en la reacción, en ausencia de ácido carboxílico. Un buen ejemplo lo constituye la síntesis del anestésico local xilocaína (lidocaína) a partir de formaldehído, dietilamina y 2,6-dimetilfenilisonitrilo, a través de una reacción de Ugi de tres componentes (U3CR) (Esquema IV.6).³⁴⁵



Esquema IV.6

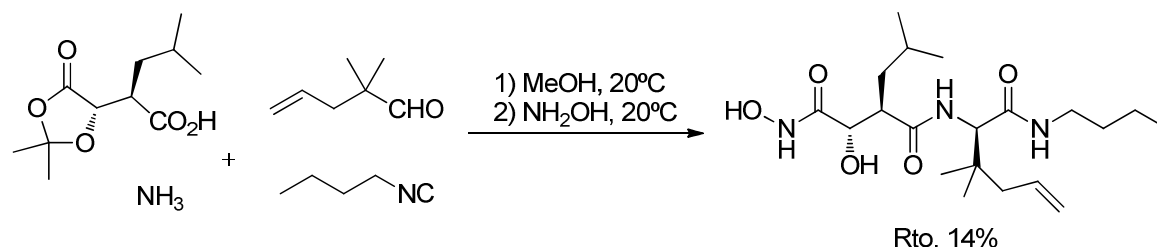
La utilización de amoníaco como componente nitrogenado en la reacción de Ugi tiene la ventaja de obtener directamente NH α -acilaminoamidas. En el Esquema IV.7 se recoge un ejemplo de la utilización de amoníaco para la síntesis de un análogo de inhibidor de metaloproteasas de tipo ácido hidroxámico.³⁴⁶ Desafortunadamente, el rendimiento obtenido fue bajo.

³⁴³ La transposición de hidroxiliminas a amidas fue descubierta por Mumm hace más de cien años: Mumm, O. Ber. *Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 887.

³⁴⁴ Para una revisión reciente sobre la variación de la amina (imina) en la reacción de Ugi, véase: Krasavin, M. En *Isocyanide Chemistry. Applications in Synthesis and Material Science*; Nenajdenko, V., Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, 2012, pp 195-231.

³⁴⁵ Este resultado fue patentado por la farmacéutica A. B. Astra (actual AstraZeneca) y se ha explotado en la preparación de librerías de α -aminoamidas similares, descubriéndose más de una docena de anestésicos locales utilizados hoy en día, tales como la prilocaína, aptocaína o mepivacaína. Véase: Ugi, I.; Steinbrückner, C. De-B, 1,103,337, **1959**.

³⁴⁶ (a) Patel, S.; Saraglou, L.; Floyd, C. D.; Miller, A.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8333. (b) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saraglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637.



Esquema IV.7

En este contexto, las hidroxilaminas también se han utilizado en la reacción de Ugi para obtener ácidos hidroxámicos a través de las correspondientes oximas intermedias.³⁴⁷ Asimismo, la utilización de hidracinas, hidracidas y urea en la reacción de Ugi, también documentada en la literatura,³⁴⁸ ha dado lugar a nuevas estructuras de tipo peptídico *N*-nitrogenadas, muy interesantes desde el punto de vista biológico.

Respecto al componente ácido, se han realizado numerosas variaciones.³⁴⁹ Así, se han utilizado ácidos tiocarboxílicos, monoésteres del ácido carbónico generados *in situ*, ácido tiosulfúrico, seleniuro de hidrógeno, agua, silanoles, ácido isocianico y derivados, ácido hidrazoico y cianamida así como ácidos minerales o de Lewis.

Por otra parte, el reemplazamiento del ácido carboxílico por fenoles en las reacciones de Passerini y Ugi da lugar a las denominadas reacciones de Passerini-Smiles y Ugi-Smiles, respectivamente.³⁵⁰ Recientemente se ha descrito la reacción de Ugi de cuatro componentes utilizando fenoles *o*- y *p*-nitrosustituídos junto con aldehídos, aminas primarias e isonitrilos, en metanol como disolvente. En general, las *N*-arilaminoamidas se obtuvieron con buenos rendimientos en la mayor parte de los casos, calentando la mezcla de reacción a 40°C (Esquema IV.8).³⁵¹

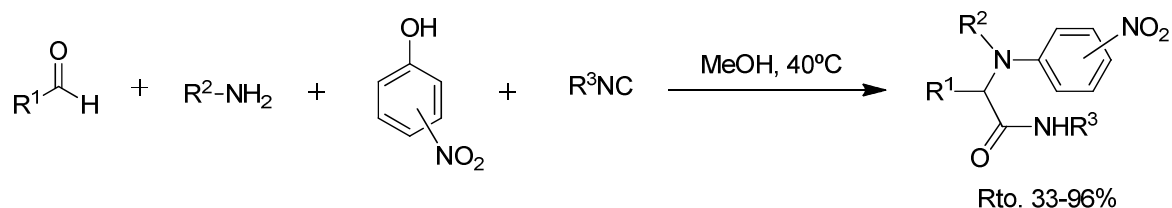
³⁴⁷ Basso, A.; Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Riu, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6109.

³⁴⁸ (a) Welsch, S. J.; Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2298. (b) Lakontseva, E.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4095 (c) Zychlinski, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, 49, 29.

³⁴⁹ Para revisiones recientes sobre el tema, véanse: (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L. En *Isocyanide Chemistry. Applications in Synthesis and Material Science*; Nenajdenko, V., Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, 2012, pp 159-194. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2153.

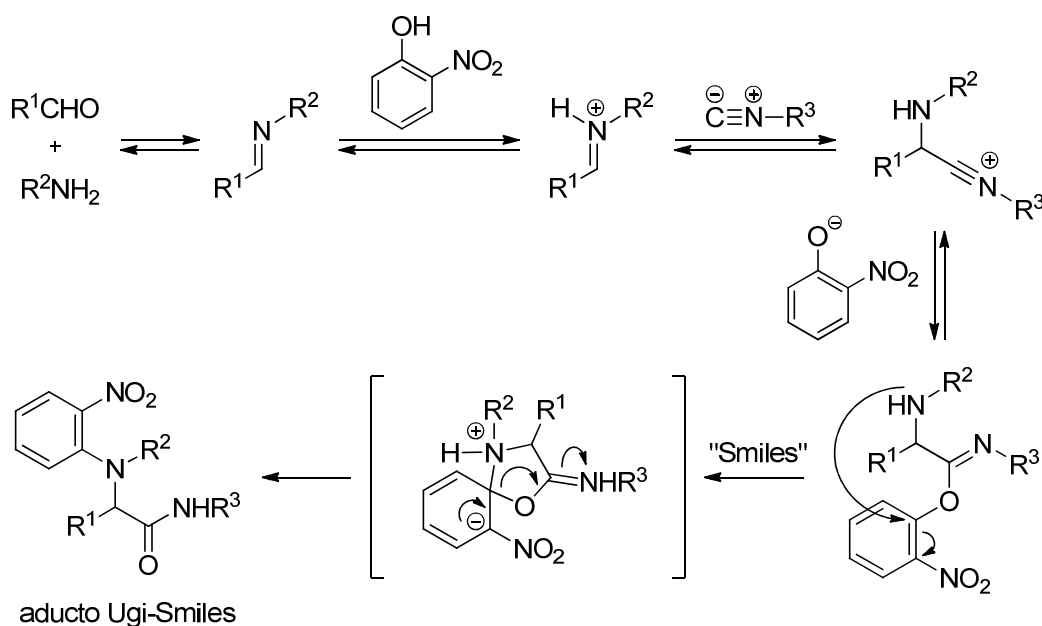
³⁵⁰ Para una revisión específica, véase: (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Mol. Divers.* **2010**, 14, 855. Para revisiones generales sobre la variación del componente ácido en las reacciones de Ugi y Passerini, incluido el uso de fenoles y alcoholes, véase: (b) Referencia 349.

³⁵¹ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7165.



Esquema IV.8

El mecanismo propuesto para explicar esta transformación es muy similar al descrito para la reacción de Ugi, salvo en la etapa final de transposición de Mumm. En este caso, el imidato generado experimenta una transposición final irreversible de tipo Smiles,³⁵² a través de un intermedio espiránico, siguiendo un proceso típico de sustitución nucleófila aromática (Esquema IV.9). Posteriormente, esta reacción se ha extendido en su versión Passerini-Smiles (O-arilación) así como utilizando fenoles heterocíclicos o tioles.³⁵³

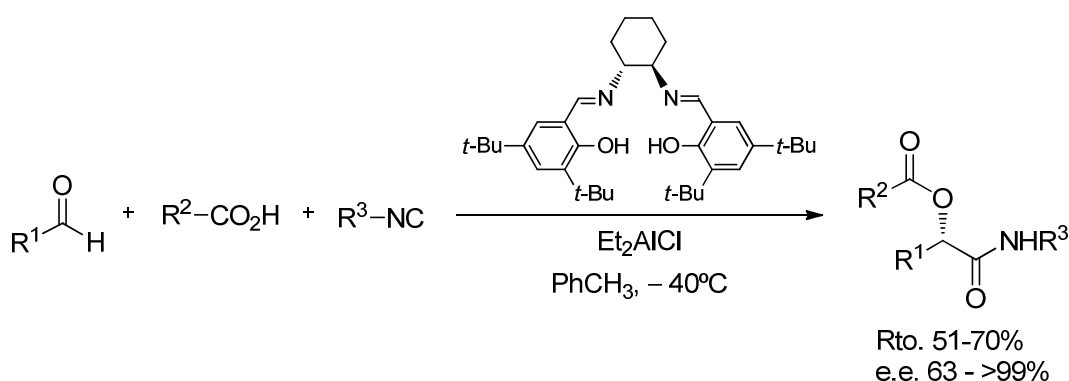


Esquema IV.9

³⁵² Para reacciones de transposición de Smiles, veánse: (a) Mitchell, L.H.; Barvian, N.C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5669. (b) Selvakuma, N.; Srinivas, D.; Azhagan, A. M. *Synthesis* **2002**, 2421. (c) Bunnet, J.F.; Zahler, R.E. *Chem. Rev.* **1951**, 49, 273.

³⁵³ (a) Barthelon, A.; Legoff, X.-F.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2010**, 153. (b) Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 35, 5974. (c) Barthelon, A.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron Lett* **2008**, 49, 3208. (d) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4169. (e) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4019.

Dömling ha publicado la primera reacción de Passerini en su versión catalítica enantioselectiva, utilizando la combinación de tetraisopropóxido de titanio con TADDOL, si bien los excesos enantioméricos conseguidos fueron moderados.³⁵⁸ Más recientemente, Zhu y col. han descrito la utilización de complejos de aluminio tipo *salen* como catalizadores de la reacción de Passerini (Esquema IV.11).³⁵⁹ Los autores han observado que los mejores excesos enantioméricos se obtienen utilizando isonitrilos aromáticos y aldehídos sustituidos sin capacidad de quelación. Hasta donde nosotros sabemos, todavía no se ha descrito ninguna reacción de Passerini de compuestos carbonílicos, isonitrilos y ácidos carboxílicos en su versión organocatalizada.



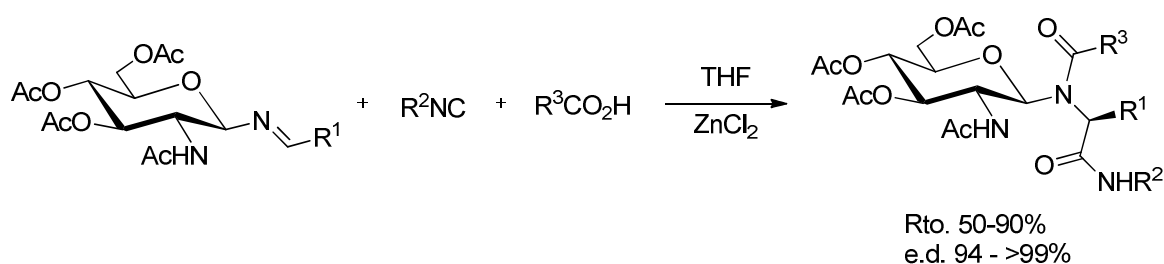
Esquema IV.11

Con respecto a la reacción multicomponente de Ugi, parece lógico pensar que puedan aplicarse las mismas metodologías desarrolladas con éxito para la reacción de Passerini diastereo- y enantioselectiva, dado que este proceso puede considerarse como su versión nitrogenada. Sin embargo, a pesar de que se han descrito reacciones de Ugi diastereoselectivas, hasta la fecha no se ha desarrollado una versión catalítica enantioselectiva de esta reacción, por lo que continúa siendo un campo a investigar. La síntesis de α -acilaminoamidas enantioméricamente puras descritas hasta la fecha se basan en la utilización de reactivos o auxiliares quirales.

³⁵⁸ Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4021.

³⁵⁹ Wang, S.; Wang, M.; Wang, D.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 388.

En este sentido, Ugi fue el primero en desarrollar la variante diastereoselectiva de su reacción.³⁶⁰ Posteriormente, los cuatro componentes de la reacción de Ugi se han utilizado independientemente en forma quiral. Sin embargo, no se han obtenido resultados destacados, salvo en algunas excepciones. Un ejemplo es la utilización de ácido galacturónico, lo que ha permitido obtener diastereoselectividades en torno a 98:2 en los productos finales.³⁶¹ Curiosamente, la utilización de α -metilbencilaminas y α -metil- α -ferrocenil-metilaminas quirales ha dado lugar a valores razonables de diastereoselectividad (hasta 60% e.d.).³⁶² Los mejores excesos diastereoméricos se han conseguido en reacciones de Ugi de tres componentes (U3CR), bien sea utilizando una imina formada previamente o bien usando reactivos bifuncionales. Por ejemplo, utilizando iminas derivadas de acetilglucopiranosilaminas, se han obtenido excelentes relaciones diastereoméricas llevando a cabo la reacción en presencia de cloruro de cinc como catalizador (Esquema IV.12).³⁶³



Esquema IV.12

En otro ejemplo más reciente descrito por el grupo de Gilley, han utilizado un γ -cetoácido enantioméricamente puro, consiguiendo la formación de la γ -lactama final con un control total de la diastereoselectividad (Esquema IV.13).³⁶⁴

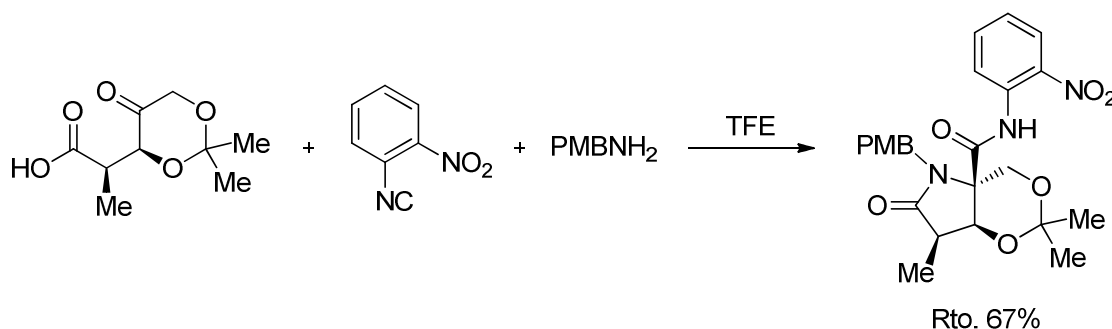
³⁶⁰ Ugi, I.; Offermann, K.; Herlinger, H.; Marquarding, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 709, 1.

³⁶¹ Frey, R.; Galbraith, S. G.; Guelfi, S.; Lamberth, C.; Zeller, M. *Synlett* **2003**, 1536.

³⁶² (a) Eberle, G.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 492. (b) Marquarding, D.; Hoffmann, P.; Heitzer, H.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1969. (c) Ugi, I.; Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 624.

³⁶³ (a) Drábik, J. M.; Achatz, J.; Ugi, I. *Proc. Est. Acad. Sci. Chem.* **2002**, 51, 156. (b) Lehnhoff, S.; Goebel, M.; Karl, R. M.; Klösel, R.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1104.

³⁶⁴ Gilley, C. B.; Kobayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4198.



Esquema IV.13

Con respecto a la utilidad sintética de las reacciones de Passerini y Ugi, se han descrito numerosas aplicaciones de estos procesos en diferentes contextos. En primer lugar, la reacción de Passerini permite obtener directamente depsipéptidos,³⁶⁵ los cuales son una clase importante de peptidomiméticos que exhiben prometedoras actividades biológicas.³⁶⁶

Por otro lado, debido a que la reacción de Ugi genera fácilmente α -acilaminoamidas, es una excelente herramienta sintética para la preparación de péptidos y derivados.³⁶⁷ Por ejemplo, la aplicación de la U4CR en sustratos con impedimento estérico permite obtener estructuras peptídicas conformacionalmente restringidas.³⁶⁸ En particular, se ha prestado gran atención a la preparación de péptidos de tipo macrocíclico.³⁶⁹ Un ejemplo destacable lo constituye la síntesis de ciclopentapeptoides derivados de arginina, glicina y ácido aspártico (Esquema IV.14).³⁷⁰ La preparación de estos compuestos implica tres reacciones de Ugi como pasos clave de la síntesis y diferentes etapas de protección/desprotección de grupos funcionales. A pesar del elevado número de pasos, el ciclopeptido se aísla con un rendimiento global aceptable (19%).

³⁶⁵ Véase, por ejemplo: Gulevich, A. V.; Shipilevaya, I. V.; Nenajdenko, V. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3801.

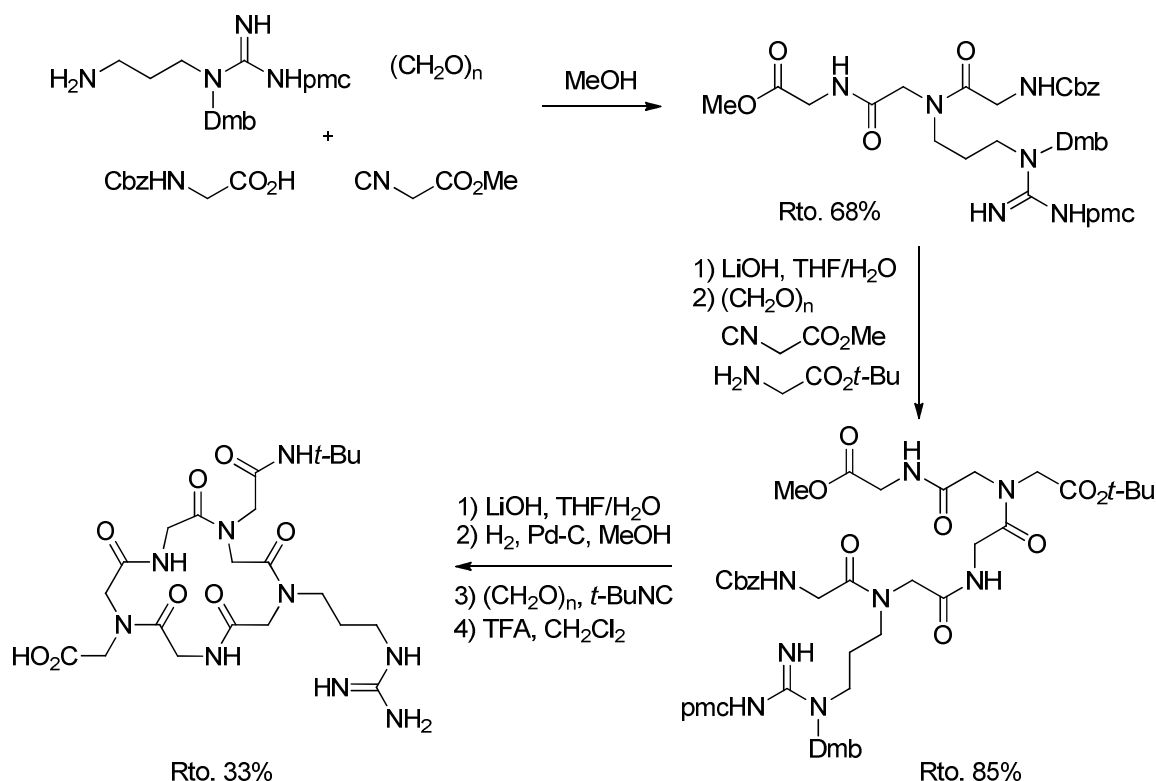
³⁶⁶ Para una revisión sobre peptidomiméticos, véase: Grauer, A.; Köning, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5099.

³⁶⁷ Para una revisión muy reciente, véase: Wilson, R. M.; Stockdill, J. L.; Wu, X.; Li, X.; Vadola, P. A.; Park, P. K.; Wang, P.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2834.

³⁶⁸ Scheffelaar, R.; Klein Nijenhuis, R. A.; Paravidino, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Ehlers, A. W.; de Kanter, Frans J.; Groen, M. B.; Orru, R. V.; Ruijter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 660.

³⁶⁹ Para una revisión reciente, véase: (a) Wessjohann, L. A.; Rhoden, C. R. B.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 23, pp 199-226. (b) Wessjohann, L. A.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E. *Chem Rev.* **2009**, 109, 796.

³⁷⁰ Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 205.



Esquema IV.14

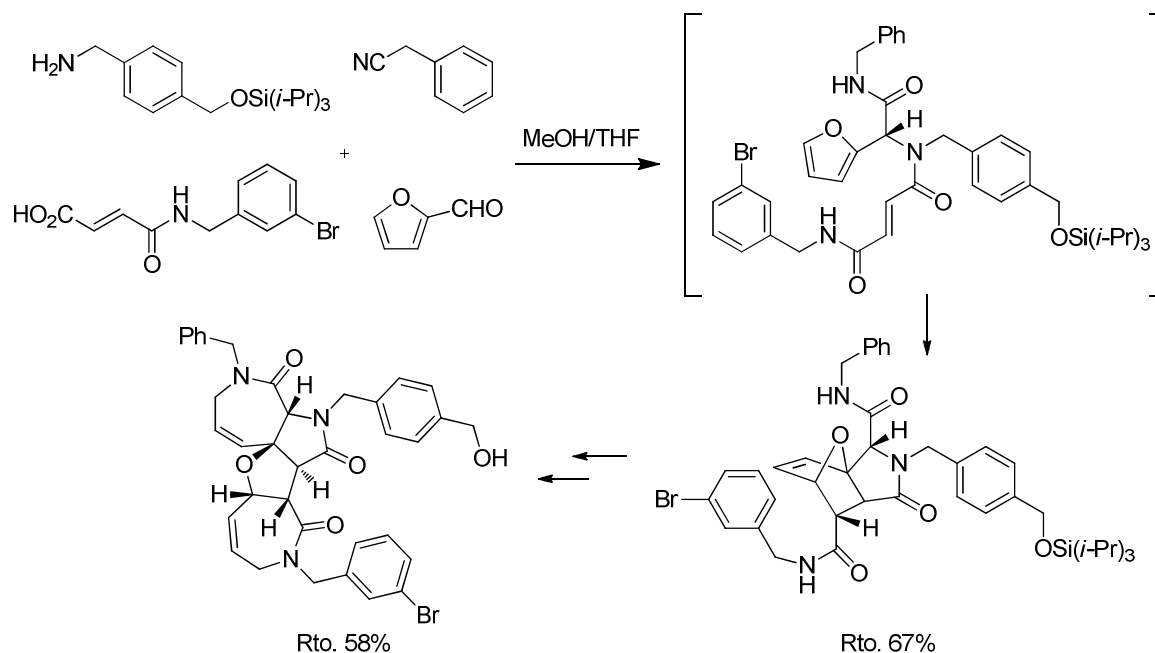
El potencial sintético de las IMCRs se ve reforzado por combinación con otras reacciones posteriores.³⁷¹ Es por ello que se utilizan en síntesis orientada a la diversidad estructural (DOS). Por ejemplo, la utilización de un isonitrilo, aldehído, amina y ácido carboxílico α,β -insaturado permite obtener el aducto Ugi esperado, el cual evoluciona al producto final a través de una reacción Diels-Alder intramolecular (Esquema IV.15).³⁷² La posterior derivatización de este aducto, a través de reacciones sencillas, permite acceder a estructuras complejas en un número reducido de etapas.

La U4CR es una herramienta sintética muy útil para obtener estructuras supramoleculares de gran interés, tales como criptandos, criptofanos y cajas moleculares, debido a su capacidad para albergar cationes o moléculas neutras en su interior. En el Esquema IV.16 se recoge un ejemplo de su aplicación a la síntesis de un criptando utilizando un triisonitrilo, un ácido tricarboxílico, formaldehído e isopropilamina.³⁷³

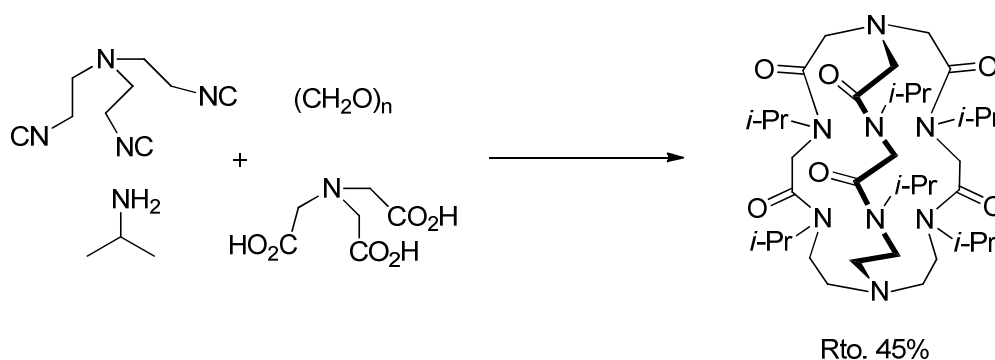
³⁷¹ Para una revisión reciente, véase: (a) Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A. *Synlett* **2010**, 23.

³⁷² Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 709.

³⁷³ Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7122.



Esquema IV.15



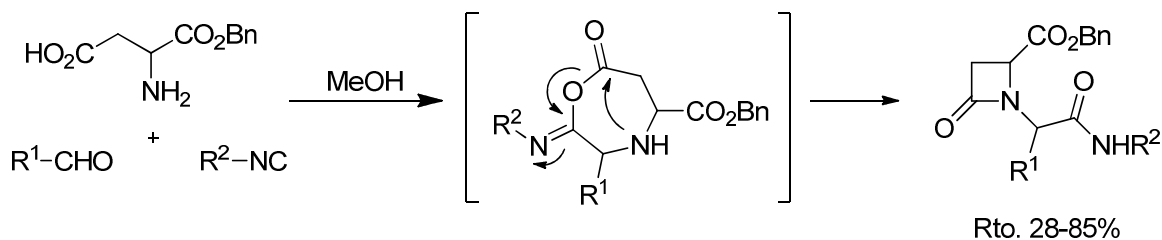
Esquema IV.16

Las IMCRs han encontrado su principal utilidad en el campo de la química heterocíclica. Prueba de ello es el gran número de ejemplos descritos en la literatura sobre la síntesis de estos sistemas.³⁷⁴ Por ejemplo, utilizando β-aminoácidos como reactivos bifuncionales en la reacción de Ugi, se ha podido desarrollar un método sencillo de síntesis de β-lactamas (Esquema IV.17).³⁷⁵ Asimismo, la formación de heterociclos aromáticos e insaturados también ha recibido un interés especial.³⁷⁶

³⁷⁴ Para una revisión reciente, véanse: (a) Sadjadi, S.; Heravi, M. M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 2707. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Riva, R. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. Eds.; Springer: Heidelberg, 2010, Vol. 23, pp 1-39. Véase también: (c) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. (d) Referencia 231b.

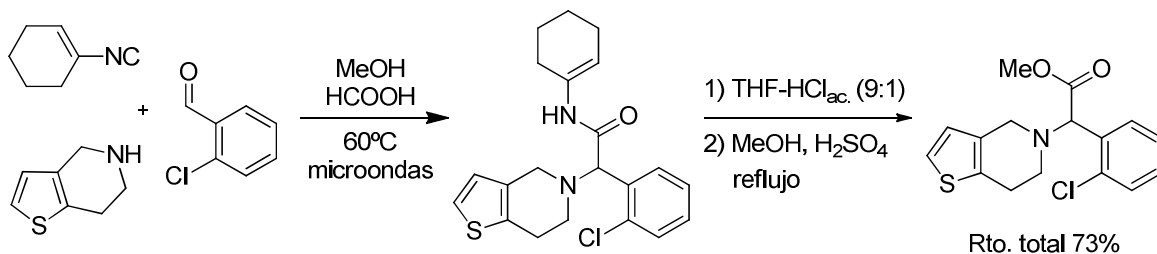
³⁷⁵ Kehagia, K.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9523.

³⁷⁶ Véase, por ejemplo: Bonne, D.; Deckhane, M.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2485.



Esquema IV.17

Las reacciones de Passerini y Ugi se han usado también como paso fundamental en diversas rutas sintéticas de fármacos.³⁷⁷ Por ejemplo, podemos destacar la síntesis del antiplaquetario clopidogrel (Esquema IV.18).³⁷⁸ La reacción de Ugi utilizando el isonitrilo de Armstrong, en condiciones térmicas, da lugar a la ciclohexenilamida, cuya hidrólisis y posterior esterificación permite acceder al clopidogrel con buen rendimiento global.



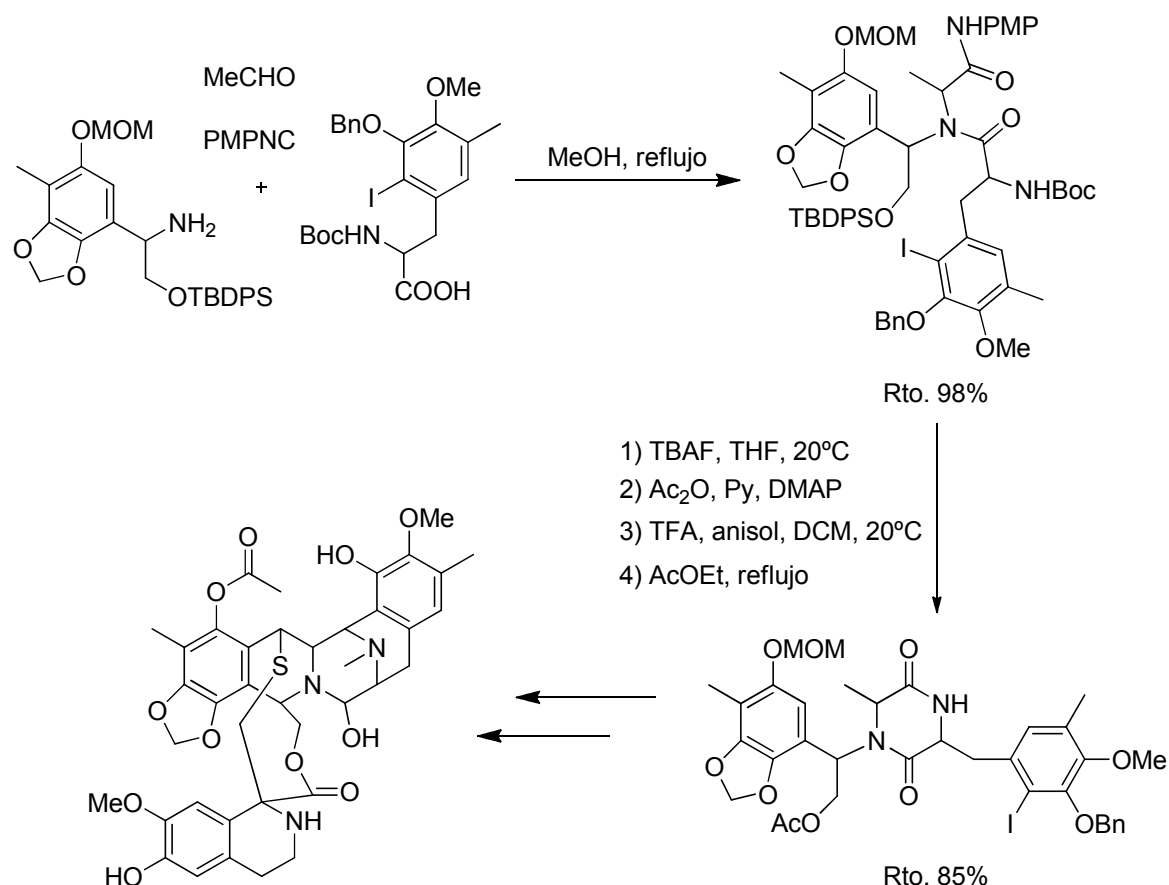
Esquema IV.18

Finalmente, la elevada eficiencia con la que transcurren las IMCRs ha contribuido a mejorar notablemente el rendimiento de las etapas de síntesis de algunos productos naturales y, por lo tanto, su rendimiento global. La síntesis del agente antitumoral ecteinascidina (Yondelis) es un ejemplo interesante, donde aproximadamente el 60% de los átomos de la molécula se consigue en un solo paso, utilizando la reacción de Ugi como etapa clave de la ruta sintética (Esquema IV.19).³⁷⁹

³⁷⁷ Para una revisión, véase: Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opinion Chem. Biol.* **2008**, 12, 324.

³⁷⁸ Kalinski, C.; Lemoine, H.; Schmidt, J.; Burdack, C.; Kolb, J.; Umkehrer, M.; Ross, G. *Synthesis* **2008**, 24, 4007.

³⁷⁹ Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6552.



Esquema IV.19

IV.1.2. El concepto de química *click*. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I)

En el año 2001, Sharpless y col. acuñaron el término de “química *click*”³⁸⁰ o química modular, definiendo así una nueva filosofía sintética para la preparación de una diversidad de estructuras complejas mediante la unión de moléculas sencillas a través de enlaces carbono-heteroátomo. El concepto de química *click* engloba el conjunto selecto de reacciones químicas que permiten formar dichos enlaces. Por tanto, se trata de transformaciones químicas prácticas, robustas, eficientes y altamente fiables.

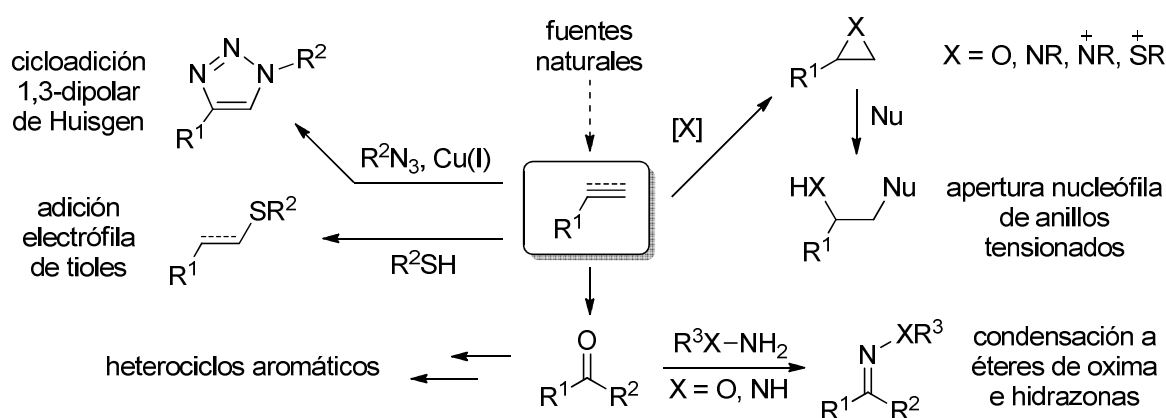
Los requisitos que debe cumplir una reacción de tipo *click* son los siguientes:³⁸¹ *i*) simplicidad experimental; *ii*) fácil aislamiento del producto final, evitando purificaciones cromatográficas; *iii*) obtención del producto con elevado

³⁸⁰ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.

³⁸¹ Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128.

rendimiento; *iv*) ausencia o minimización de subproductos; *v*) tolerancia frente a una amplia variedad de grupos funcionales; *vi*) compatibilidad con agua, O_2 y condiciones de reacción diversas; *vii*) elevada regio- y estereoselectividad; y *viii*) amplio rango de aplicación. Para cumplir estos requisitos, los materiales de partida deben tener un alto contenido energético que favorezca su acoplamiento espontáneo y, en ocasiones, irreversible. Además deben ser fácilmente accesibles, por lo que se utilizarán aquellos que provengan de fuentes naturales siempre que sea posible.

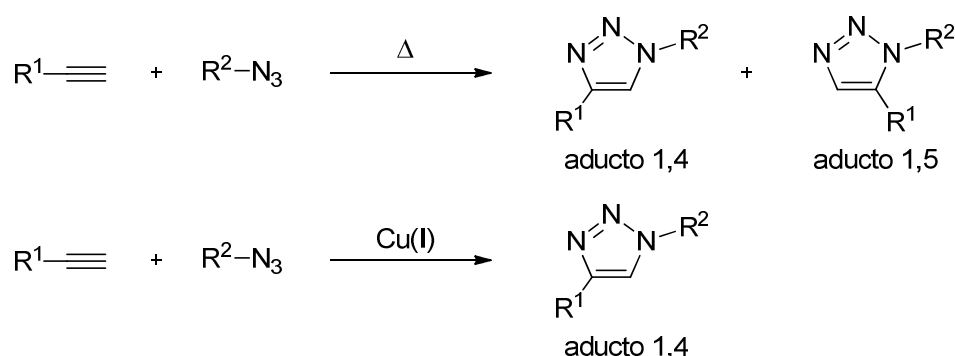
Aunque existe un número considerable de reacciones químicas que aúnan todos o varios de estos criterios, se han destacado especialmente cuatro tipos de transformaciones químicas englobadas bajo el término de reacciones *click*: 1) reacciones de cicloadición, especialmente de tipo 1,3-dipolar y hetero-Diels-Alder; 2) reacciones de condensación de compuestos carbonílicos tales como la formación de éteres de oxima, hidrazonas y heterociclos aromáticos; 3) reacciones de sustitución nucleófila con apertura de anillos tensionados tales como epóxidos, aziridinas, sulfatos, iones aziridinio e iones episulfonio; y 4) reacciones de adición a enlaces múltiples C–C, como son las reacciones de epoxidación, aziridinación, dihidroxilación, adición de haluros de nitrosilo y sulfonilo, adición de tioles y algunas reacciones de adición conjugada de tipo Michael. En el Esquema IV.20 se recoge una selección representativa de este tipo de procesos *click*, junto con la estructura de los productos de reacción obtenidos.



Esquema IV.20

En la bibliografía se observa el crecimiento espectacular que la química *click* ha experimentado en los últimos años. Además, destacan sus aplicaciones en química supramolecular, ciencia de materiales y química biológica.³⁸²

Entre todos los procesos de tipo *click*, la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos, conocida como reacción de Huisgen,³⁸³ destaca como reacción prototipo y es, sin duda alguna, la reacción *click* más famosa y a la que se le ha dedicado un interés especial. Este proceso es la manera más conveniente para acceder a 1,2,3-triazoles. Sin embargo, la calefacción de azidas y alquinos durante tiempos prolongados y a elevadas temperaturas suele generar mezclas de los dos 1,2,3-triazoles regioisómeros en proporciones muy similares. Estos aductos se denominan 1,4 o 1,5 en función de la disposición relativa de los sustituyentes procedentes de la azida y el alquino terminal (Esquema IV.21). Utilizando alquinos con sustituyentes electroattractores suele favorecerse la formación del isómero 1,4 mientras que el uso de azidas pobres en electrones permite obtener el aducto 1,5 en mayor proporción.

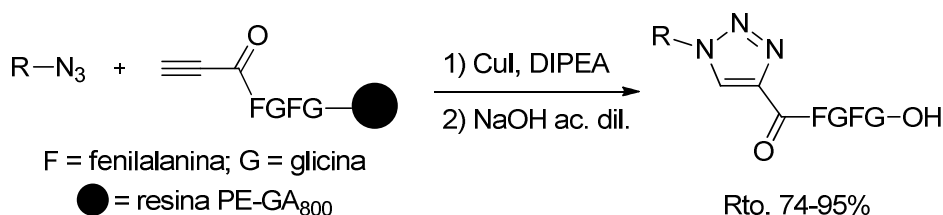


Esquema IV.21

³⁸² Para una revisión general sobre química *click* y sus aplicaciones en estos campos, véanse: (a) Arnold, R. M.; Huddleston, N. E.; Locklin, J. *J. Mat. Chem.* **2012**, 22, 19357. (b) Durmaz, H.; Sanyal, A.; Hizal, G.; Tunca, U. *Polym. Chem.* **2012**, 3, 825. (c) Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 573. (d) Kempe, K.; Krieg, A.; Becer, C. R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 176. (e) Fahrenbach, A. C.; Stoddart, J. F. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2660. (f) Yigit, S.; Sanyal, R.; Sanyal, A. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2648. (g) Nimmo, C. M.; Shoichet, M. S. *Bioconjugate Chem.* **2011**, 22, 2199. (h) Lowe, A. B.; Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *J. Mat. Chem.* **2010**, 20, 4745. (i) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1540. (j) *Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science*. Lahann, J., Ed.; John Wiley & Sons Ltd, UK, 2009. (k) Becer, C. R.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1249. (l) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249. Para un número especial dedicado a las reacciones *click*, véase: (m) *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, número 4.

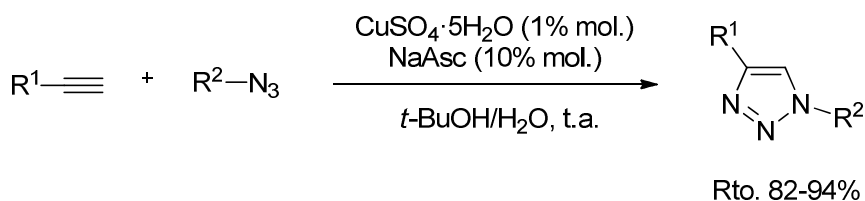
³⁸³ (a) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 613. (b) Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494.

Los primeros ejemplos de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) (Esquema IV.21) fueron descritos por los grupos de investigación de Sharpless y Meldal de manera independiente. En concreto, Meldal y col. describieron la síntesis en fase sólida totalmente regioselectiva de peptidotriazoles a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos catalizada por yoduro de cobre (I) (Esquema IV.22).³⁸⁴



Esquema IV.22

Simultáneamente, Sharpless y Fokin publicaron una síntesis regioselectiva de 1,2,3-triazoles similar y en medio acuoso, utilizando Cu(II) como catalizador en presencia de un agente reductor (Esquema IV.23).³⁸⁵



Esquema IV.23

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC) ha sido objeto de numerosos estudios durante los últimos años, existiendo una gran cantidad de trabajos y revisiones en la literatura.³⁸⁶

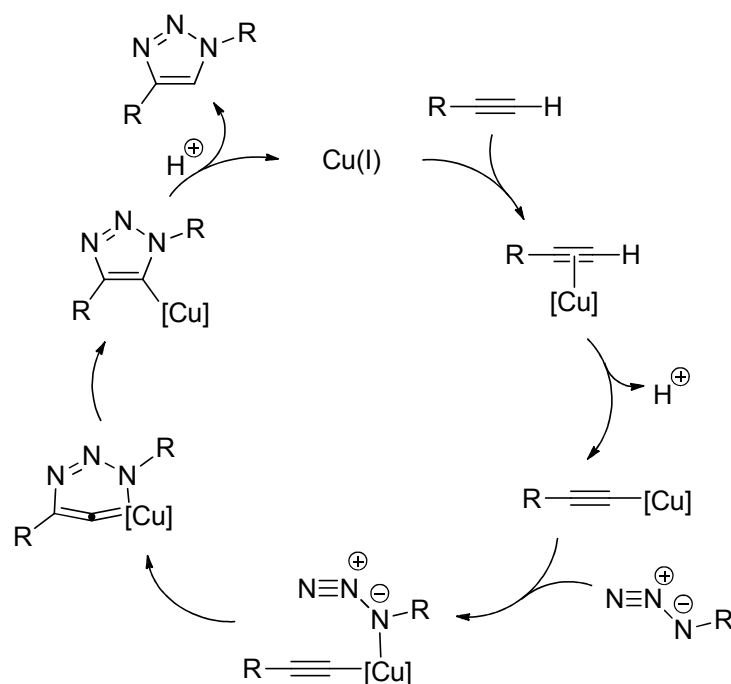
Respecto al curso de reacción, Sharpless y Fokin propusieron inicialmente el mecanismo mostrado en el Esquema IV.24, utilizando cálculos computacionales.³⁸⁷

³⁸⁴ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

³⁸⁵ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223.

³⁸⁶ Para una revisión, véanse: (a) Hein, J. E; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302. (b) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952. (c) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichim. Acta* **2007**, 40, 7.

³⁸⁷ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210.



Esquema IV.24

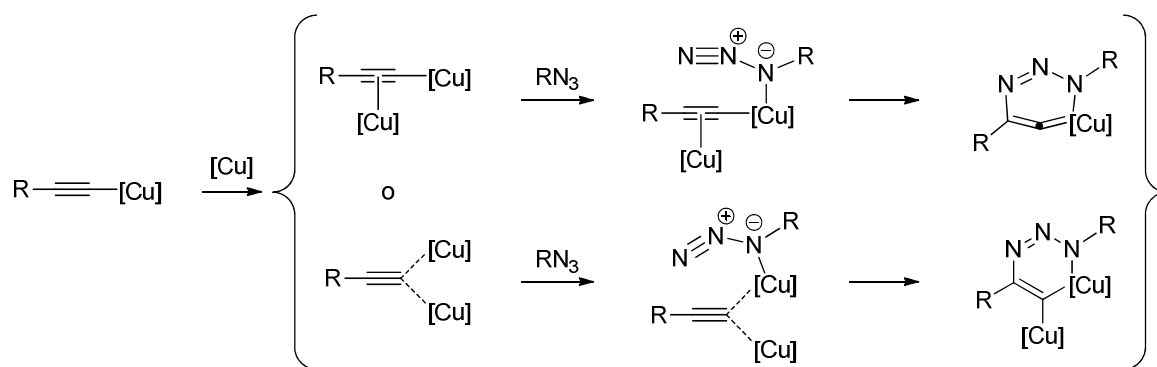
En primer lugar, la formación de un complejo π aumentaría la acidez del protón terminal del alquino, cuya desprotonación daría lugar al correspondiente acetiluro de cobre (complejo σ). Seguidamente, la activación de la azida por coordinación del cobre al átomo de nitrógeno más interno facilitaría la formación del primer enlace C–N, entre el nitrógeno terminal de la azida y el carbono interno del triple enlace, generando un metalacido de cobre de seis miembros. Este intermedio, altamente tensionado, evolucionaría hacia la formación del segundo enlace C–N dando lugar a un complejo σ triazol-cobre.³⁸⁸ La protonólisis final del enlace carbono-cobre conduciría al 1,2,3-triazol final, regenerándose al mismo tiempo el catalizador de Cu(I) (Esquema IV.24).

Según este mecanismo, el origen de la regioselectividad total se debe a la coordinación de la azida al catalizador de cobre. Puesto que esta interacción tiene lugar a través del átomo de nitrógeno interno, el sustituyente de la azida queda del lado opuesto al sustituyente del triple enlace, por lo que se forman los triazoles 1,4-disustituídos regioselectivamente.

³⁸⁸ Existe evidencia experimental directa de dicho complejo σ , puesto que se ha capturado con agentes electrófilos como el cloruro de yodo. Véase: Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Bae, I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Chang, S. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 5520.

Sin embargo, la mayor parte de los complejos organometálicos de cobre con el anión acetiluro cristalizados, hasta la fecha, muestran la coordinación de un grupo acetiluro a dos o más centros metálicos. Además, el metalaciclo intermedio de seis eslabones propuesto debe estar muy tensionado debido a la hibridación sp del carbono unido al cobre. Adicionalmente, las medidas experimentales realizadas utilizando cantidades catalíticas de cobre en condiciones de saturación han mostrado una cinética de segundo orden para el Cu(I).³⁸⁹ Estos datos parecen indicar que son dos los átomos de cobre que participan en la reacción. Cálculos DFT posteriores parecen estar de acuerdo con esta nueva hipótesis.³⁹⁰ Es por ello, que el mecanismo de reacción continúa generando una cierta controversia.

En el Esquema IV.25 se indica una nueva propuesta mecanística de algunos intermedios de reacción.³⁹¹ En esencia, la diferencia con respecto al mecanismo inicial propuesto por Sharpless y Fokin radicaría en la participación del segundo átomo de cobre π -coordinado al triple enlace del acetiluro, lo que disminuiría la energía del estado de transición conducente al correspondiente metalaciclo.^{386a} Sin embargo, también podría proponerse una coordinación σ de un segundo átomo de cobre al acetiluro, lo que daría lugar a un metalaciclo mucho menos tensionado.^{386b}



Esquema IV.25

³⁸⁹ Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.

³⁹⁰ Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2007**, 3868.

³⁹¹ (a) Buckley, B. R.; Heaney, H. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Click Triazoles*; Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J., Eds.; Springer: Heidelberg, 2012, Vol. 28, pp 1-30. (b) Straub, B. F.; Bessel, M.; Berg, R. En *Modeling of Molecular Properties*. Comba, P., Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, 2011, pp 207-214.

Con respecto al catalizador, se han utilizado diversas sales de Cu(I), siendo el CuI la más utilizada. En estos casos, suele ser habitual la adición de ciertas bases nitrogenadas en exceso al medio de reacción, tales como DIPEA, Et₃N, piridina o 2,6-lutidina, así como la adición de otros ligandos como el tris(benciltriazol) (TBTA) o la tris(carboxietil)fosfina (TCPE). Aunque no está del todo claro el papel específico que desempeñan estos aditivos, parece ser que estabilizan el estado de oxidación +1 del cobre, evitando su dismutación e impidiendo reacciones de homoacoplamiento de alquinos terminales. Otra manera de generar una fuente de Cu(I) catalítica en el medio de reacción consiste en la reducción *in situ* de una sal de Cu(II). Normalmente en este procedimiento se utiliza la combinación de sulfato de cobre pentahidratado como sal metálica y ascorbato sódico como agente reductor. Este método resulta muy práctico en las reacciones en medio acuoso. Una tercera variante para asegurar la presencia de Cu(I) en la reacción que implica la oxidación directa de cobre metálico Cu(0) con sales de Cu(II) u otros oxidantes, si bien es quizá el protocolo menos utilizado de todos.

Generalmente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente. Si se efectúa en medio anhidro, suelen utilizarse sales de Cu(I) en disolventes orgánicos como THF, diclorometano, DMF o tolueno. Una de las ventajas de la reacción CuAAC es la posibilidad de utilizar medios acuosos. Si se utilizan sales de Cu(I), suele ser recomendable añadir cierta cantidad de acetonitrilo como codisolvente. Sin embargo, bien sea en medio completamente acuoso o en mezclas de alcoholes-agua, lo más habitual es utilizar el sistema CuSO₄·5H₂O/NaAsc. Este sistema también es altamente efectivo en DMF anhidra. Además es posible efectuar esta reacción en condiciones no-clásicas.³⁹²

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por cobre ha tenido, y continúa teniendo, una enorme aplicación y repercusión en los campos de la química biológica,³⁹³ diseño de fármacos,³⁹⁴ química de la

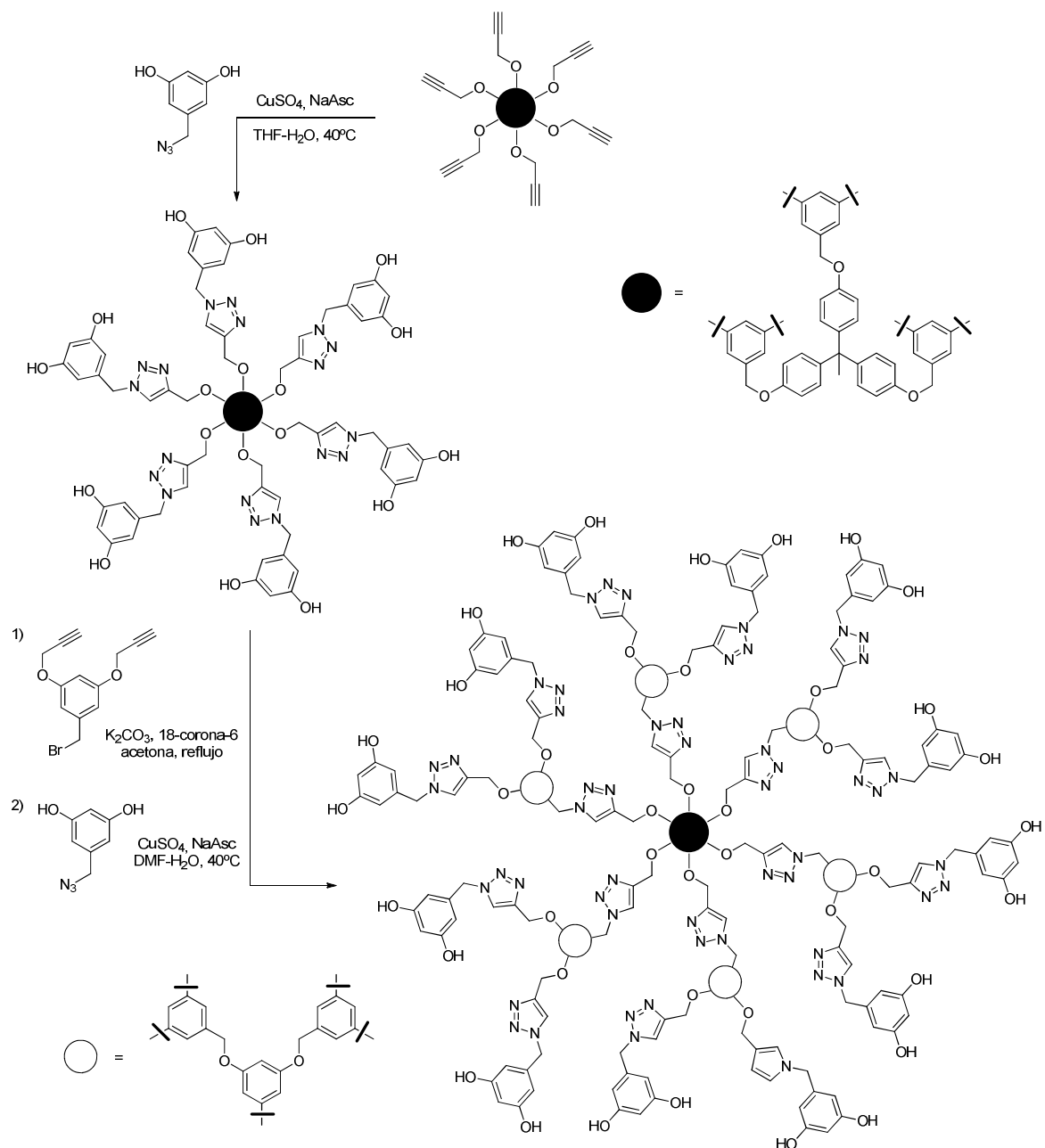
³⁹² Para una revisión sobre CuAAC utilizando microondas, ultrasonidos, líquidos iónicos o en flujo continuo, véase: Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1280.

³⁹³ Para revisiones recientes, veánse: (a) Zheng, T.; Rouhanifard, S. H.; Jalloh, A. S.; Wu, P. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Click Triazoles*; Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J., Eds.; Springer: Heidelberg, 2012, Vol. 28, pp 163-184. (b) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1258. (c) Hao, Z.; Hong, S.; Chen, X.; Chen, P. R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 742. (d) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 666. (e) Lallana, E.; Rigüera, R.; Fernández-Megía, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8794. (f) Li, X. *Chem. Asian. J.* **2011**,

coordinación,³⁹⁵ química supramolecular,³⁹⁶ ciencia de materiales³⁹⁷ y diseño de quimiosensores.³⁹⁸ Es por ello que se ha convertido en el paradigma de la química *click*.

Por ejemplo, dentro del campo de la química de materiales, podemos destacar un ejemplo de síntesis de dendrímeros. Estas estructuras pueden llegar a ser auténticas macromoléculas, como la mostrada en el Esquema IV.26.³⁹⁹ Para ello, se parte de una estructura central con seis triples enlaces. La primera ramificación o generación se consigue haciéndola reaccionar con una azida con dos hidroxilos fenólicos en presencia de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}/\text{NaAsc}$ en medio acuoso. La reacción de O-propargilación posterior, seguida de una nueva reacción CuAAC en DMF/agua da lugar al dendrímero de segunda generación, que contiene un total de treinta anillos triazólicos. Además, la estructura queda abierta y podrían sintetizarse sucesivas generaciones del dendrímero mediante la funcionalización periférica por CuAAC.

-
- 6, 2606. (g) Van Hest, J. C. M.; Van Delft, F. L. *ChemBioChem* **2011**, 12, 1309. (h) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1388. (i) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4207.
- ³⁹⁴ Para revisiones recientes, veánse: (a) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696. (b) Pedersen, D. S.; Abell, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399. (c) Colombo, M.; Peretto, I. *Drug Discov. Today* **2008**, 13, 677.
- ³⁹⁵ Para revisiones recientes, veánse: Crowley, J. D.; McMorran, D. A. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Click Triazoles*; Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J., Eds.; Springer: Heidelberg, 2012, Vol. 28, pp 31-84.
- ³⁹⁶ Para revisiones recientes, veánse: (a) Lee, S.; Flood, A. H. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Click Triazoles*; Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J., Eds.; Springer: Heidelberg, 2012, Vol. 28, pp 85-108. (b) Hänni, K. D.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1240.
- ³⁹⁷ Para revisiones recientes, veánse: (a) Chow, H.-F.; Lo, C.-M.; Chen, Y. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Click Triazoles*; Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J., Eds.; Springer: Heidelberg, 2012, Vol. 28, pp 137-162. (b) Muller, T.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11844. (c) Manova, R.; Van Beek, T. A.; Zuilhof, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5428. (d) Altintas, O.; Tunca, U. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2584. (e) Jurícek, M.; Kouwer, P. H. J.; Rowan, A. E. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8740. (f) Li, N.; Binder, W. H. *J. Mat. Chem.* **2011**, 21, 16717. (g) Qin, A.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2522. (h) *Click Chemistry for Biotechnology and Material Science*; Lahann, J., Ed.; Wiley: UK, 2009. (i) Franc, G.; Kakkar, A. *Chem. Commun.* **2008**, 5267. (j) Lutz, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1018.
- ³⁹⁸ Para revisiones recientes, veánse: (a) Watkinson, M. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Click Triazoles*; Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J., Eds.; Springer: Heidelberg, 2012, Vol. 28, pp 109-136. (b) Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2848.
- ³⁹⁹ Antoni, P.; Nyström, D.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M. *Chem. Commun.* **2007**, 2249.



Esquema IV.26

Por otra parte, debido a que el anillo de 1,2,3-triazol posee similitudes estructurales y electrónicas con el grupo amida, es un excelente mimético del enlace peptídico.⁴⁰⁰ El 1,2,3-triazol es plano y, frente a una amida, presenta una distancia ligeramente superior entre los grupos R^1 - R^2 así como un mayor momento dipolar calculado (Figura IV.2). Además, puede establecer dos enlaces de hidrógeno a través de los pares de electrones sin compartir de los átomos de

⁴⁰⁰ (a) Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15366; y referencias allí citadas. (b) Véase referencia 394b. (c) Véase referencia 381.

nitrógeno en las posiciones 2 y 3. Asimismo, la considerable acidez del protón H5 aumenta sus similitudes con el enlace NH amídico. Como ventajas frente al enlace peptídico, el anillo de 1,2,3-triazol es extremadamente resistente a la hidrólisis enzimática y escasamente reactivo en procesos redox.

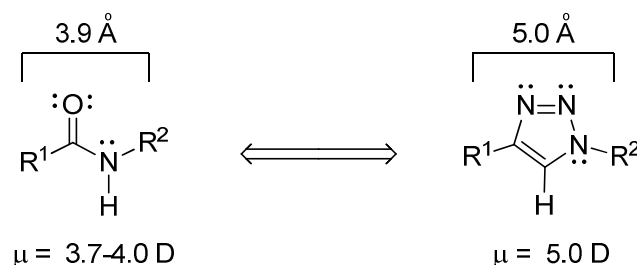
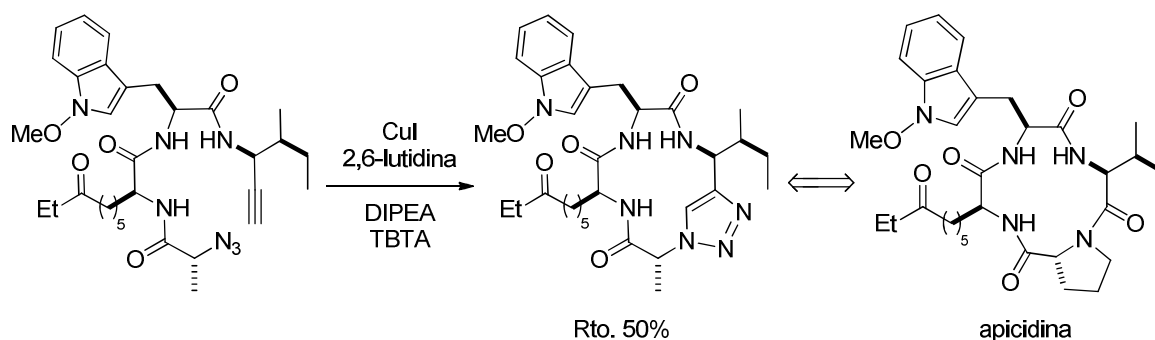


Figura IV.2

Esta similitud se ha utilizado con éxito en la síntesis de compuestos con potencial actividad terapéutica. Por ejemplo, el grupo de Ghadiri ha publicado una síntesis de peptidomiméticos del tetrapéptido cíclico apicidina, que es un inhibidor de las enzimas deacetilasas de histonas (HDACs) con elevada citotoxicidad en células cancerígenas.⁴⁰¹ La reacción CuAAC se ha utilizado en la etapa final de macrociclación con buen rendimiento (Esquema IV.27).



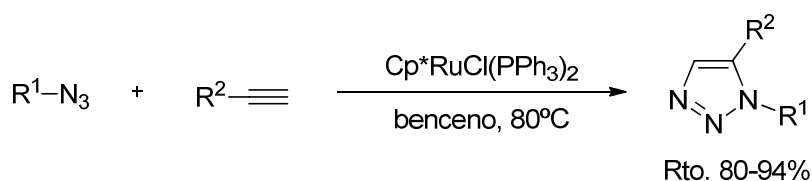
Esquema IV.27

En los últimos años, el grupo de Bertozzi ha desarrollado diferentes reacciones de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino, sin catalizadores de cobre ni altas temperaturas, haciendo uso de alquinos altamente tensionados tales como

⁴⁰¹ Horne, W. S.; Olsen, C. A.; Beierle, J. M.; Montero, A.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4718.

el ciclooctino y sus derivados.⁴⁰² En estos casos, la fuerza impulsora del proceso es la liberación de tensión anular debida a la deformación geométrica que sufre el alquino al formar parte de un ciclo.

Por último, una de las limitaciones de la reacción CuAAC es que sólo tiene lugar con alquinos terminales. En este sentido, es interesante el estudio de Fokin de la reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por un complejo organometálico de rutenio (RuAAC).⁴⁰³ En este caso, con alquinos terminales se observó un cambio en la regioselectividad, obteniéndose los triazoles 1,5-disustituídos (Esquema IV.28). Además, este catalizador también resultó eficaz con alquinos internos, que proporcionan los correspondientes triazoles totalmente sustituidos.⁴⁰⁴



Esquema IV.28

⁴⁰² (a) Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 16793. (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211. (c) Agard, N. J.; Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Lo, A.; Bertozzi, C. R. *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 644. (d) Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046. Para una revisión de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino libre de cobre y sus aplicaciones en química biológica, veáanse: (e) Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272. (f) Lutz, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182.

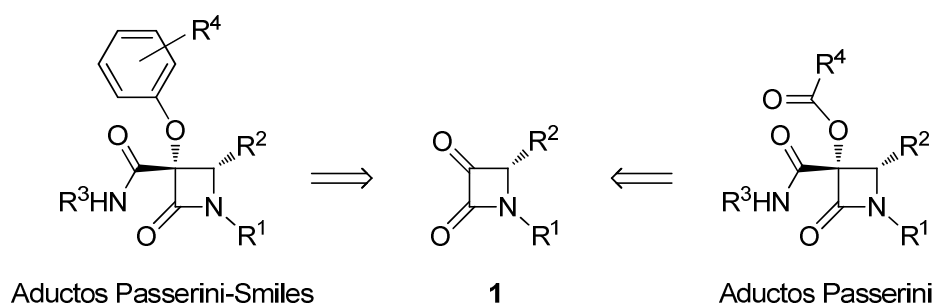
⁴⁰³ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.

⁴⁰⁴ (a) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923. Para una revisión muy reciente sobre la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4,5-trisustituídos, veáanse: (b) Mignani, S.; Zhou, Y.; Lecourt, T.; Micouin, L. En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Click Triazoles*; Maes, B. U. W.; Kosmrlj, J., Eds.; Springer: Heidelberg, 2012, Vol. 28, pp 185-232. (c) Spiteri, C.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 31. (d) Ackermann, L.; Potukuchi, H. K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4503.

IV.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IV.2.1. Reacciones multicomponente de azetidin-2,3-dionas **1** con isonitrilos

Continuando con nuestro interés sobre el comportamiento de sistemas carbonil- β -lactámicos en procesos multicomponente, decidimos abordar el estudio de la reactividad de dichos sustratos con isonitrilos. En particular, nos planteamos inicialmente el estudio de la reacción de Passerini en las α -oxo- β -lactamas **1**, lo que daría lugar a nuevas 3-hidroxi-2-azetidinonas O-acil-protegidas altamente funcionalizadas. Además, llevando a cabo la variante Passerini-Smiles, podríamos obtener una serie de β -lactamas 3-ariloxi-3-carbamoil sustituidas (Esquema IV.29).



Esquema IV.29

IV.2.1.1. Reacción de Passerini en azetidin-2,3-dionas **1**

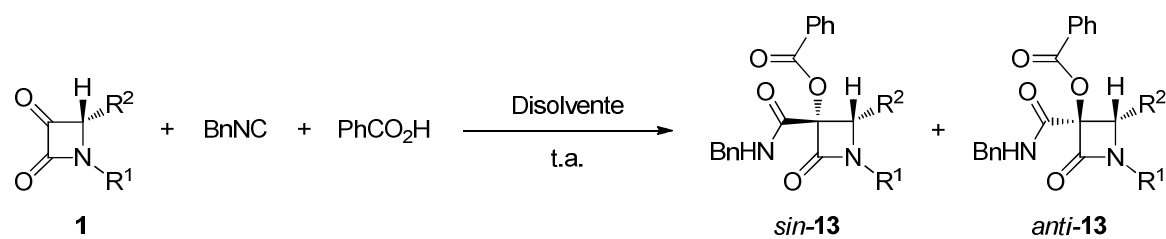
En primer lugar se abordó el estudio de la reactividad de las cetonas **1** con isonitrilos en presencia de diferentes ácidos carboxílicos. Llevamos a cabo unos ensayos preliminares con el fin de encontrar un disolvente óptimo para la reacción. Para ello, utilizamos como sustrato modelo la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** junto con bencilisonitrilo y ácido benzoico. En un primer ensayo, se llevó a cabo la reacción multicomponente a temperatura ambiente y en metanol, ya que es uno de los disolventes más utilizados en las IMCRs. Sin embargo tras tres días de reacción únicamente se observó conversión parcial de la cetona de partida al producto *sin*-(+)-**13a** (Tabla IV.1, entrada 1).

Seguidamente, se modificó el disolvente utilizando diclorometano que, junto con el tolueno, es uno de los disolventes apróticos más típicos en las reacciones con isonitrilos. Afortunadamente en este caso se produjo una

conversión total de la cetona, obteniendo el aducto Passerini *sin*-(+)-**13a** de manera totalmente diastereoselectiva y con un rendimiento excelente (92%), tras purificación por cromatografía en columna (Tabla IV.1, entrada 2).⁴⁰⁵

Diversos autores han descrito una aceleración considerable de la reacción de Passerini cuando ésta tiene lugar en medio acuoso.⁴⁰⁶ Es por ello que decidimos probar el agua como disolvente. Sin embargo, se observó una conversión del 85% tras dos días de reacción (Tabla IV.1, entrada 3). Posiblemente, el proceso no transcurre con conversión total debido a la baja solubilidad en agua de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**.

Tabla IV.1. Reacción multicomponente de Passerini de azetidin-2,3-dionas **1** con bencilisonitrilo y ácido benzoico^a



Ent.	Cetona	R ¹	R ²	Disolvente	t (h)	Conv. (%)	Prod.	<i>sin/anti</i> ^b	Rto.(%) ^c
1	(+)- 1a	PMP	Diox	MeOH	72	65	13a	100 : 0	— ^d
2	(+)- 1a	PMP	Diox	CH ₂ Cl ₂	21	100	13a	100 : 0	92
3	(+)- 1a	PMP	Diox	H ₂ O	48	85	13a	100 : 0	— ^d
4	(+)- 1a	PMP	Diox	MeCN / H ₂ O	24	85	13a	100 : 0	— ^d
5	(-)- 1d	alilo	Diox	CH ₂ Cl ₂	4	100	13b	100 : 0	71
6	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	CH ₂ Cl ₂	23	100	13c	55 : 45	45 : 37

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/bencilisonitrilo/ácido benzoico 1.0:1.1:1.05 mmol. ^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **13** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d El crudo de reacción no fue purificado.

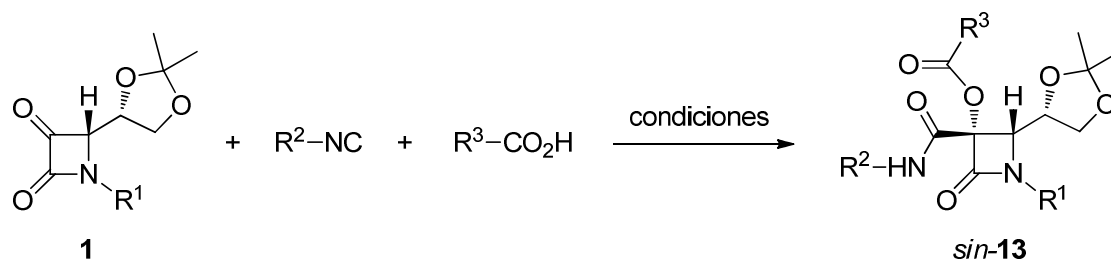
⁴⁰⁵ Se ha denominado isómero *sin* al producto que presenta el grupo carbamoilo en disposición *cis* con el átomo de hidrógeno H4 del anillo β-lactámico. Esta denominación también será utilizada en sucesivos productos estructuralmente semejantes a lo largo de este capítulo.

⁴⁰⁶ (a) Shapiro, N.; Vigalok, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2849. (b) Pirrung, M. C.; Sarma, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444.

Posteriormente, se ensayó la reacción utilizando una mezcla de acetonitrilo/agua en proporción 1:1 como disolvente, que permitió disolver la cetona (+)-**1a** de partida de manera completa. Desafortunadamente, se produjo de nuevo sólo conversión parcial tras 24 horas, de lo que se deduce que los disolventes próticos no son adecuados para llevar a cabo la reacción de Passerini con nuestros sustratos β -lactámicos (Tabla IV.1, entrada 4).

Una vez establecido el diclorometano como mejor disolvente, el siguiente paso fue estudiar la influencia de la diferente sustitución de las azetidín-2,3-dionas **1** en la reacción. De esta forma, se hizo reaccionar la cetona (–)-**1d**, que presenta un sustituyente alifático en la posición N1 del anillo β -lactámico, con bencilisonitrilo y ácido benzoico. En este caso, la reacción transcurrió más rápidamente (4 horas), aislándose el correspondiente producto *sin*-(–)-**13b** con elevado rendimiento (71%) (Tabla IV.1, entrada 5). Sin embargo, cuando se ensayó la cetona (\pm)-**1e** en las mismas condiciones, se aisló el producto (\pm)-**13c** (82%) como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 55:45, que pudieron separarse por cromatografía en columna (Tabla IV.1, entrada 6). En este caso, la presencia del grupo *p*-tolilo en la posición C4 del anillo β -lactámico no permite discriminar entre ambas caras de la cetona proquiral, posiblemente por ser un sustituyente plano. El bencilisonitrilo, al no ser tan voluminoso como otros nucleófilos estudiados con anterioridad (véanse Capítulos II y III), puede atacar al grupo carbonilo de la azetidín-2,3-diona por ambas caras, justificándose así el descenso tan acusado de la diastereoselectividad. Es por ello que en sucesivos ensayos decidimos utilizar las azetidín-2,3-dionas **1** con el grupo dioxolanilo en la posición C4.

Una vez encontradas unas condiciones óptimas para la reacción de Passerini con nuestros sustratos, decidimos estudiar el alcance de la reacción utilizando otros isonitrilos y ácidos carboxílicos. Así, la reacción de la cetona (+)-**1a** y bencilisonitrilo con los ácidos *o*-yodobenzoico y *o*-azidobenzoico dio lugar a los correspondientes aductos Passerini *sin*-(–)-**13d** y *sin*-(–)-**13e** con elevados rendimientos (89% y 90%) y total diastereoselectividad (Tabla IV.2, entradas 1 y 2). Hay que destacar que no se observa influencia por parte del sustituyente en posición *orto* del ácido utilizado, a pesar de que el grupo carboxilo se encuentre más impedido.

Tabla IV.2. Reacción multicomponente de Passerini de azetidin-2,3-dionas **1** con isonitrilos y ácidos carboxílicos^a

Ent.	Cetona	R ¹	R ²	R ³	Condiciones	t (h)	Conv. (%)	Producto	Rto. (%) ^b
1	(+)- 1a	PMP	Bn	2-IC ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	22	100	<i>sin</i> -(<i>-</i>)- 13d	89
2	(+)- 1a	PMP	Bn	2-N ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	16	100	<i>sin</i> -(<i>-</i>)- 13e	90
3	(+)- 1a	PMP	Bn	Me	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	4	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13f	100
4	(+)- 1a	PMP	Bn	FtCH ₂	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	3	100	<i>sin</i> -(<i>-</i>)- 13g	91
5	(+)- 1a	PMP	Bn	3-butinilo	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	6	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13h	100
6	(<i>-</i>)- 1b	Bn	Bn	3-butinilo	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	3	100	<i>sin</i> -(<i>-</i>)- 13i	53
7	(+)- 1a	PMP	<i>t</i> -Bu	3-butinilo	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	1	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13j	88
8	(+)- 1a	PMP	TsCH ₂	Ph	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	72	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13k	100
9	(+)- 1a	PMP	TsCH ₂	Ph	CH ₂ Cl ₂ / 50°C	72	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13k	97
10	(+)- 1a	PMP	TsCH ₂	Ph	MeCN / t.a.	72	85	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13k	— ^c
11	(+)- 1a	PMP	TsCH ₂	Ph	MeCN / reflujo	3	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13k	89
12	(+)- 1a	PMP	TsCH ₂	Me	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	238	90	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13l	56
13	(+)- 1a	PMP	TsCH ₂	Me	MeCN / reflujo	22	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13l	34
14	(+)- 1a	PMP	TsCH ₂	3-butinilo	MeCN / reflujo	3	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13m	62
15	(+)- 1a	PMP	PMP	Ph	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	30	60	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13n	41
16	(+)- 1a	PMP	PMP	Ph	MeCN / reflujo ^d	46	100	<i>sin</i> -(<i>+</i>)- 13n	74

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/bencilisonitrilo/ácido benzoico 1.0:1.1:1.05 mmol. ^b Rendimiento de producto *sin*-**13** aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^c El crudo de reacción no fue purificado. ^d Tras 12 horas de reacción se añadió un nuevo equivalente de *p*-metoxifenilisonitrilo.

La utilización de ácidos carboxílicos alifáticos (ácidos acético, ftalimidoilacético y 4-pentinoico) en la P3CR de la cetona (+)-**1a** transcurrió de manera similar y con excelentes rendimientos, si bien se observó un descenso muy notable de los tiempos de reacción con respecto al uso de ácidos carboxílicos aromáticos (Tabla IV.2, entradas 3-5). De manera análoga, la reacción de la *N*-bencil cetona (–)-**1b** con bencilisonitrilo y ácido 4-pentinoico dio lugar al aducto Passerini esperado *sin*-(–)-**13i** pero con un rendimiento inferior (53%) respecto al resto de casos estudiados anteriormente (Tabla IV.2, entrada 6).

Dados los buenos resultados obtenidos con el bencilisonitrilo, continuamos el estudio de la reacción de Passerini analizando el comportamiento de otros isonitrilos. De esta forma, la reacción del *tert*-butilisonitrilo con ácido 4-pentinoico y la cetona (+)-**1a** transcurrió también con diastereoselectividad total y elevado rendimiento (88%) (Tabla IV.2, entrada 7).

Seguidamente, seleccionamos el *p*-toluenosulfonilmetilisonitrilo (TosMIC) como un nuevo ejemplo de isonitrilo alifático. Cuando se llevó a cabo la reacción de la cetona (+)-**1a** con este isonitrilo en presencia de ácido benzoico, se obtuvo el compuesto *sin*-(+)-**13k** con excelente rendimiento (100%) tras purificación cromatográfica. En comparación con los otros isonitrilos alifáticos, en este caso la reacción requirió tiempos más prolongados (Tabla IV.2, entrada 8). Con el fin de disminuir el tiempo de reacción decidimos hacer el experimento en tubo cerrado a 50°C. Sin embargo, no se observó un cambio apreciable en la velocidad de reacción (Tabla IV.2, entrada 9). El cambio de disolvente, utilizando acetonitrilo a temperatura ambiente, tampoco nos permitió disminuir los tiempos de reacción (Tabla IV.2, entrada 10). Afortunadamente, la reacción de la cetona (+)-**1a**, TosMIC y ácido benzoico en acetonitrilo a reflujo permitió obtener el correspondiente aducto Passerini *sin*-(+)-**13k** con elevado rendimiento (89%) y conversión total en tres horas (Tabla IV.2, entrada 11).

La reacción de la cetona (+)-**1a** con TosMIC y ácido acético dio lugar al compuesto *sin*-(+)-**13l** con una conversión del 90% (Tabla IV.2, entrada 12). Afortunadamente, esta reacción tuvo lugar con conversión total utilizando acetonitrilo a reflujo, si bien en este caso el rendimiento en *sin*-(+)-**13l** disminuyó considerablemente (34%) (Tabla IV.2, entrada 13). Es posible que el descenso de rendimiento se deba a la desprotección parcial del grupo acetónido durante el

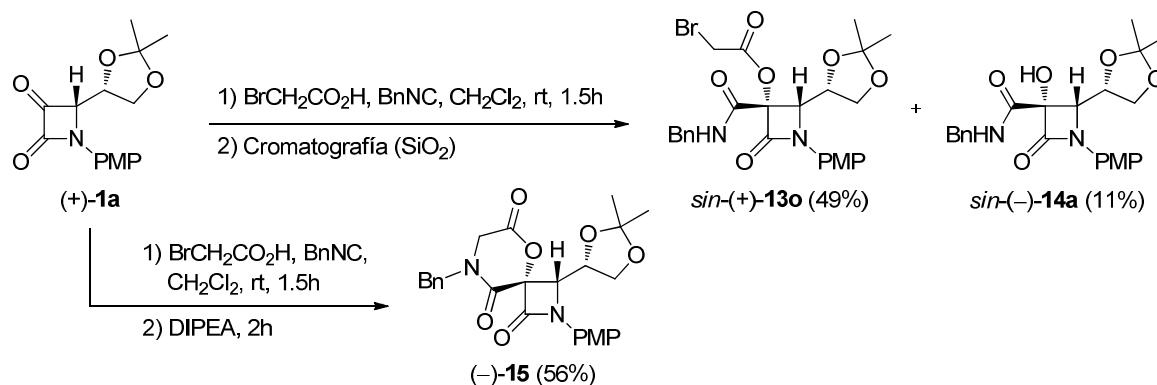
tiempo prolongado de reflujo en medio ácido. La reacción de la cetona (+)-**1a**, TosMIC y ácido 4-pentinoico en acetonitrilo a reflujo, dio lugar al aducto *sin*-(+)-**13m** con rendimiento aceptable (Tabla IV.2, entrada 14).

Con el fin de completar el estudio de la reacción de Passerini en las α -oxo- β -lactamas **1**, decidimos utilizar un isonitrilo aromático. La reacción de la cetona (+)-**1a**, *p*-metoxifenilisonitrilo y ácido benzoico en diclorometano a temperatura ambiente, dio lugar al compuesto *sin*-(+)-**13n** con una conversión del 60% (Tabla IV.2, entrada 15). El cambio de disolvente y temperatura (acetonitrilo a reflujo) permitió obtener el compuesto *sin*-(+)-**13n** con un 41% de rendimiento, aunque en este caso fue necesario utilizar un segundo equivalente del isonitrilo para favorecer la conversión (Tabla IV.2, entrada 16).

De los experimentos realizados parece deducirse que las condiciones óptimas de reacción para los sustratos β -lactámicos **1** requieren el uso de DCM a temperatura ambiente. Cuando los tiempos de reacción son prolongados o no se logra la conversión total en las condiciones anteriores, la utilización de acetonitrilo a reflujo permite mejorar dichas conversiones.

Finalmente, decidimos estudiar la reacción multicomponente utilizando ácido α -bromoacético para poder realizar una derivatización posterior, enfocada a la formación de un compuesto espiránico. Así, la reacción de la cetona (+)-**1a** con bencilisonitrilo y ácido α -bromoacético dio lugar al aducto esperado *sin*-(+)-**13o** (49%) junto con la 3-hidroxi- β -lactama *sin*-(-)-**14a** (11%) como producto secundario (Esquema IV.30). La formación del compuesto *sin*-(-)-**14a** tuvo lugar en el proceso de purificación cromatográfica, por desprotección parcial del aducto *sin*-(+)-**13o**. Por esta razón, decidimos llevar a cabo la reacción de Passerini y, una vez formado el correspondiente aducto, añadir DIPEA en cantidad estequiométrica. De esta forma, se sintetizó el híbrido β -lactama-morfolindiona (-)-**15** con buen rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema IV.30). La estructura del compuesto (-)-**15** resulta interesante por contener dos heterociclos nitrogenados espiránicos.⁴⁰⁷

⁴⁰⁷ Para una revisión reciente sobre la síntesis y reactividad de β -lactamas espirocíclicas, véase: Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1989.



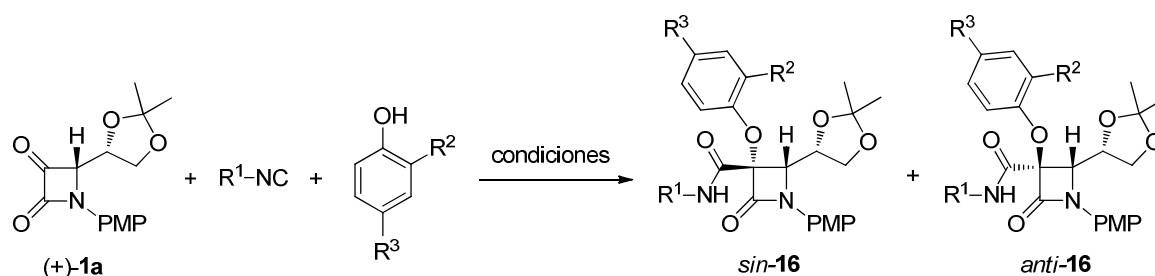
Esquema IV.30

IV.2.1.2. Reacción de Passerini-Smiles de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**

En vista de los buenos resultados obtenidos en la reacción de Passerini, nos planteamos explorar la reacción multicomponente de Passerini-Smiles, reemplazando el ácido carboxílico por un fenol. De esta forma podríamos sintetizar β -lactamas 3-arioxi-3-sustituidas altamente funcionalizadas. Nuevamente, para su estudio hemos utilizado la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** como sustrato modelo junto con los isonitrilos de bencilo y *tert*-butilo, que fueron los más reactivos en la reacción de Passerini discutida en el apartado anterior.

En primer lugar, la reacción de la cetona (+)-**1a** con bencilisonitrilo y *p*-nitrofenol, en DCM a temperatura ambiente, dio lugar al aducto Passerini-Smiles *sin*-(+)-**16a** con buen rendimiento (79%) y total diastereoselectividad. Un resultado análogo se obtuvo cuando la reacción se llevó a cabo utilizando *tert*-butilisonitrilo (Tabla IV.3, entradas 1 y 2). A diferencia de la reacción de Passerini, la utilización de fenoles en lugar de ácidos carboxílicos provocó un aumento en los tiempos de reacción.

A continuación, nos pareció conveniente evaluar el efecto que podría provocar en la reacción la utilización de un fenol sustituido en la posición *orto* (Br, I). La reacción de la cetona (+)-**1a** con bencilisonitrilo o *tert*-butilisonitrilo y *o*-yodo u *o*-bromofenol dio lugar a los productos **16c-e** con excelente rendimiento aunque con una ligera disminución en la diastereoselectividad (95:5) (Tabla IV.3, entradas 3-5). La reacción no parece estar muy influenciada por el posible efecto estérico de los átomos de halógeno en *orto*. De hecho, estos grupos parecen contribuir de manera favorable acelerando el proceso por efectos electrónicos, ya que los tiempos de reacción se vieron acortados notablemente con respecto a la reacción con *p*-nitrofenol.

Tabla IV.3. Reacción multicomponente de Passerini-Smiles de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** con isonitrilos y nitrofenoles^a

Ent.	R ¹	R ²	R ³	Condiciones	t (h)	Conv. (%)	Prod.	sin/anti ^b	Rto. (%) ^c
1	Bn	H	NO ₂	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	53	100	16a	100 : 0	79
2	<i>t</i> -Bu	H	NO ₂	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	46	100	16b	100 : 0	63
3	Bn	Br	NO ₂	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	24	100	16c	95 : 5	94
4	<i>t</i> -Bu	Br	NO ₂	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	24	100	16d	95 : 5	89
5	Bn	I	NO ₂	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	21	100	16e	95 : 5	73
6	Bn	NO ₂	H	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	168	50	16f	95 : 5	— ^d
7	Bn	NO ₂	H	CH ₂ Cl ₂ / 80°C ^e	168	100	16f	95 : 5	63
8	Bn	NO ₂	H	MeCN / reflujo	26	100	16f	95 : 5	24
9	Bn	NO ₂	H	MeCN / 80°C ^e	240	100	16f	95 : 5	25

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/isonitrilo/nitrofenol 1.0:1.1:1.05 mmol. ^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de producto *sin-16* aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d El crudo de reacción no fue purificado. ^e La reacción se llevó a cabo calentando en un tubo cerrado.

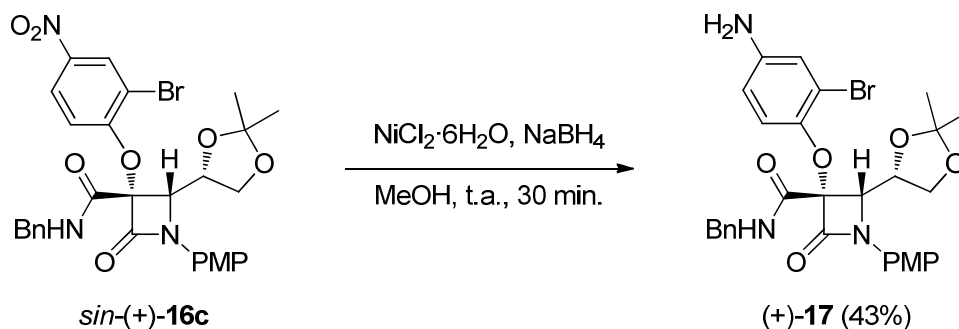
Seguidamente, se estudió el comportamiento del *o*-nitrofenol en su reacción con (+)-**1a** y bencilisonitrilo en diclorometano a temperatura ambiente. Desafortunadamente, solo se pudo alcanzar una conversión del 50% tras tiempos prolongados de reacción (168 horas) (Tabla IV.3, entrada 6). Es posible que la menor reactividad observada se pueda justificar debido al posible impedimento estérico del grupo nitro. Es por ello que decidimos llevar a cabo la reacción en un tubo cerrado en diclorometano a 80°C. En estas condiciones, se observó la conversión total de la cetona de partida, detectándose de nuevo la presencia de un 5% del isómero *anti* minoritario en los crudos de reacción (Tabla IV.3, entrada

7). Aún así, se pudo obtener puro el compuesto *sin*-(+)-**16f** con buen rendimiento (63%) tras separación cromatográfica. Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando acetonitrilo como disolvente, a reflujo o en tubo cerrado (80°C), se observó conversión total, aunque estas reacciones no transcurrieron de manera limpia, aislándose *sin*-(+)-**16f** con bajo rendimiento en ambos casos (24 y 25%) (Tabla IV.3, entradas 8 y 9).

Por otro lado, también se ensayó la reacción de Passerini-Smiles de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** y bencilisonitrilo con ácido pícrico (2,4,6-trinitrofenol) en diclorometano a temperatura ambiente, obteniendo una mezcla de reacción muy compleja. Posiblemente, la participación de este fenol en el proceso se ve muy impedida por la presencia de los dos grupos nitro voluminosos en las posiciones *orto*. Además, se observó la desprotección del grupo acetónido en la posición C4 del anillo β -lactámico debido, probablemente, a la elevada acidez del ácido pícrico ($pK_a \sim 0.3$).

Finalmente, cabe pensar que la necesidad de utilizar exclusivamente nitrofenoles en la PS3CR reduce, en cierta medida, el patrón de sustitución que se puede conseguir en el anillo aromático de los productos de reacción. Esta limitación puede solventarse si es viable la reacción de reducción del grupo nitro a grupo amino, lo que permitiría su posterior sustitución vía reacciones de diazotación. Así, decidimos estudiar la reducción quimioselectiva del nitroderivado polifuncionalizado *sin*-(+)-**16c**, utilizando una mezcla de cloruro de níquel (II) hexahidratado y borohidruro sódico en metanol como disolvente.⁴⁰⁸ De esta forma, se pudo obtener el aminoderivado β -lactámico (+)-**17** con rendimiento moderado (43%) (Esquema IV.31). Hay que destacar que, en estas condiciones de hidrogenación, tanto el átomo de bromo como el grupo bencilamino no se vieron afectados.

⁴⁰⁸ Estas condiciones de reacción ya habían sido utilizadas anteriormente con éxito, en nuestro grupo de trabajo, para la reducción quimioselectiva de cianhidrinas β -lactámicas. Véase, por ejemplo: (a) referencia 204. La reacción entre el cloruro de níquel (II) y borohidruro sódico constituye una fuente de hidrógeno gas y boruro de níquel, que actúan conjuntamente como sistema de hidrogenación catalítica. Véase: (b) Magoo, D. *Synlett* **2010**, 2525.; y referencias allí citadas.



Esquema IV.31

IV.2.2. Síntesis de híbridos β-lactama-triazol por reacción secuencial de Passerini/cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I)

El anillo de 1,2,3-triazol es un motivo estructural que no se encuentra distribuido en la naturaleza. Sin embargo, existen numerosas moléculas sintéticas conteniendo este heterociclo que presentan excelentes propiedades farmacológicas, tales como el compuesto anticancerígeno carboxiamidotriazol (CAI) o el inhibidor de la transcriptasa inversa de tipo TSAO (Figura IV.3).^{394a}

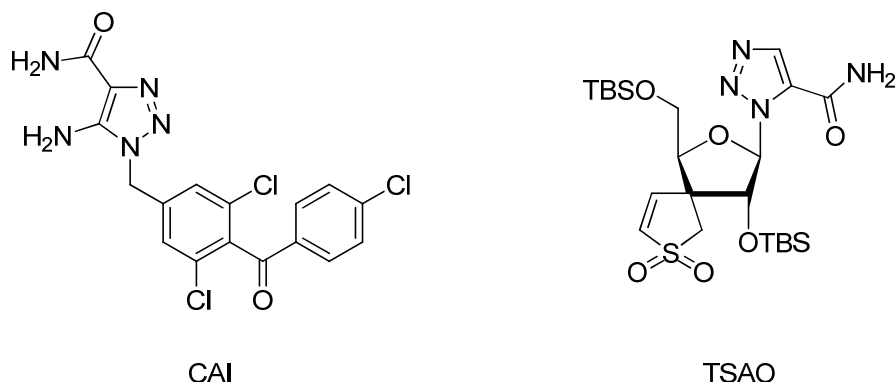


Figura IV.3

En particular, la cefalosporina cefatrizina (antibiótico)⁴⁰⁹ y el inhibidor de β-lactamasas tazobactama⁴¹⁰ son dos ejemplos de compuestos β-lactámicos de reconocida actividad farmacológica que contienen el anillo de 1,2,3-triazol en su estructura. Más recientemente, varios grupos de investigación han descrito nuevos híbridos β-lactama-triazol con otras prometedoras actividades biológicas tales como antimaláricos, anticancerígenos, antiplasmódicos, anticuerpos,

⁴⁰⁹ Neu, H. C.; Fu, K. P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, 15, 209.

⁴¹⁰ (a) Bebrone, C.; Lassaux, P.; Vercheval, L.; Sohler, J.-S.; Jehaes, A.; Sauvage, E.; Galleni, M. *Drugs* **2010**, 70, 561. (b) Drawz, S. M.; Bonomo, R. A. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, 23, 160.

antimicrobianos o inhibidores de lectinas.⁴¹¹ Una selección de algunas de estas estructuras se recoge en la Figura IV.4. Todos estos híbridos β -lactama-triazol aúnan dos motivos estructurales de relevancia biológica, por lo que la preparación de nuevos derivados estructuralmente novedosos de este tipo resulta especialmente interesante.

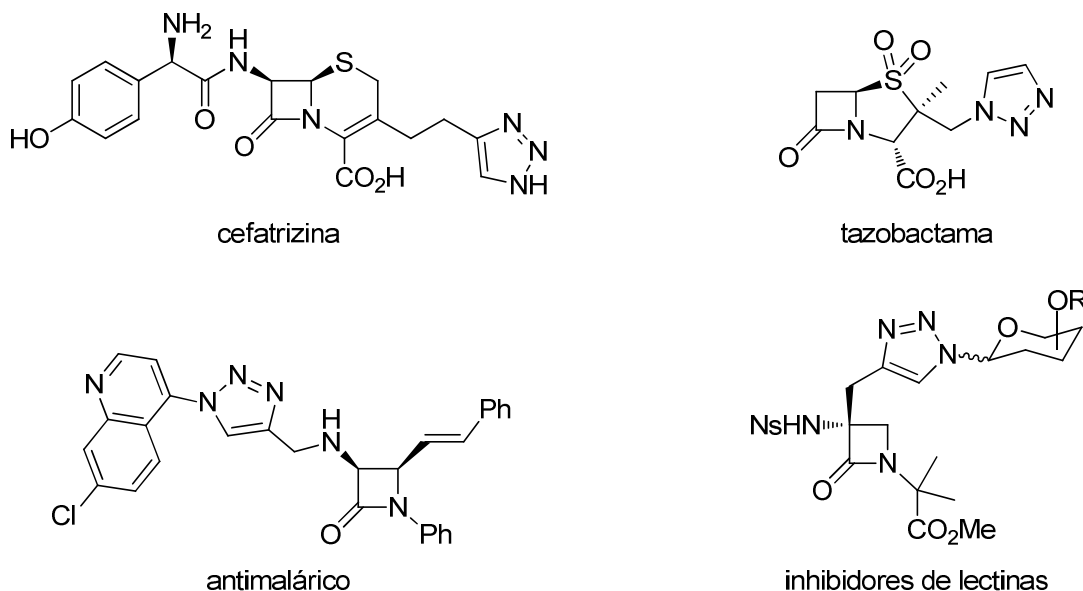
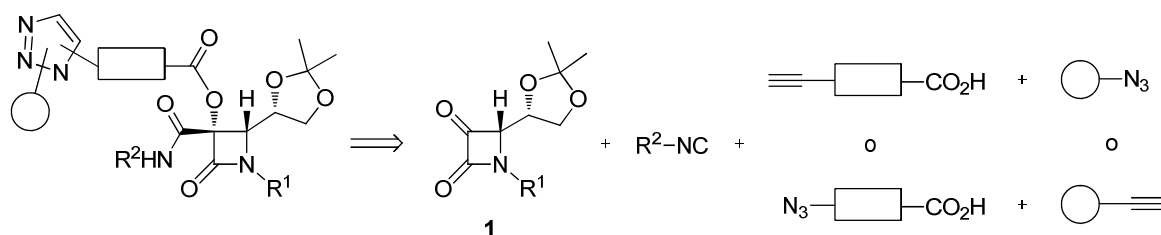


Figura IV.4

Nos propusimos, como otro objetivo, preparar nuevos híbridos β -lactama-triazol utilizando los aductos Passerini **13** adecuadamente funcionalizados con grupos azida o triples enlaces mediante la reacción CuAAC (Esquema IV.32). Además, se pretende optimizar la síntesis de estos híbridos de manera secuencial, combinando la reacción multicomponente de Passerini de las azetidín-2,3-dionas **1** con la reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I). De esta forma, podríamos acceder a dichos compuestos en un solo paso, a través de un proceso de cuatro componentes en total.

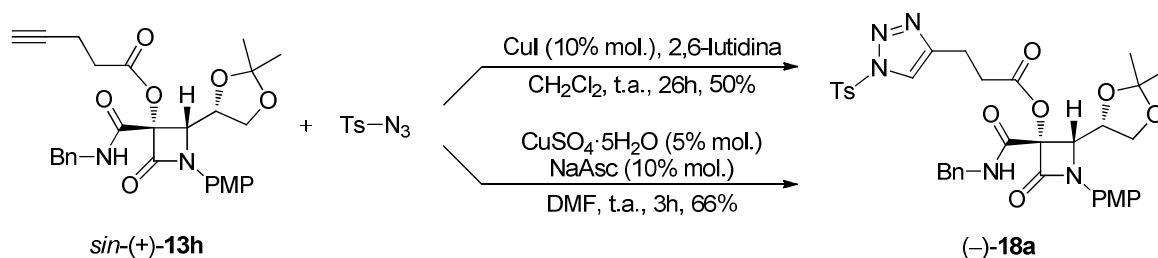
⁴¹¹ (a) Cornier, P. G.; Boggián, D. B.; Mata, E. G.; Delpiccolo, C. M. L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 632. (b) Singh, P.; Singh, P.; Kumar, M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, K.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bisetty, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 57. (c) Singh, P.; Raj, R.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bedi, P. M. S.; Kaur, T.; Saxena, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 594. (d) Singh, P.; Sachdeva, S.; Raj, R.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Nasser, S.; Vivas, L.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Feng, T.-S.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4561. (e) Gavriluk, J. I.; Wuellner, U.; Barbas III, C. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1421. (f) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Chavan, P. S.; Desphande, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2043. (g) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Balentová, E.; Azcune, I.; Santos, J. I.; Jiménez-Barbero, J.; Cañada, J.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2227.



Esquema IV.32

IV.2.2.1. Reacción secuencial P3CR/CuAAC. Síntesis de híbridos β -lactama-triazol

En primer lugar, con el fin de comprobar la viabilidad de la reacción de cicloadición-1,3-dipolar catalizada por Cu(I), decidimos ensayar dicha reacción utilizando los sistemas CuI/2,6-lutidina en DCM y $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ /NaAsc en DMF. En ambos casos, la reacción del aducto Passerini *sin*-(+)-**13h** y tosilaada, en las condiciones indicadas, dio lugar al híbrido β -lactama-triazol (-)-**18a** esperado regioselectivamente con rendimientos moderados (Esquema IV.33).



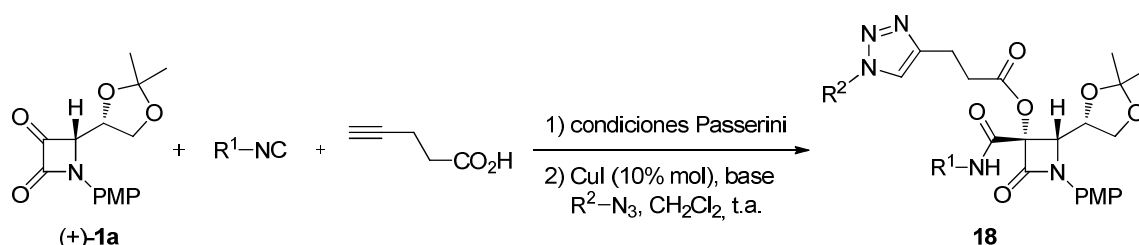
Esquema IV.33

Debido a que nuestro objetivo inicial era la síntesis de los híbridos “*one pot*”, nuestro siguiente ensayo consistió en llevar a cabo la reacción en un solo paso. Así, la reacción de la cetona (+)-**1a**, bencilisonitrilo y ácido 4-pentinoico en presencia de tosilaada, CuI y 2,6-lutidina, en DCM a temperatura ambiente, dio lugar al producto deseado (-)-**18a** con un 15% de rendimiento. El bajo rendimiento obtenido se puede deber a la incompatibilidad de los diferentes reactivos en las condiciones de reacción.

Por ello, decidimos llevar a cabo la reacción de manera secuencial, que implica la formación del aducto Passerini seguido de adición de Cu(I) y la correspondiente azida. Así, tras completarse la formación del compuesto *sin*-(+)-**13h** a partir de la cetona (+)-**1a**, se adicionó sobre la mezcla de reacción

tosilazida, una cantidad catalítica de CuI y 2,6-lutidina. Tras cuatro horas de reacción, se aisló el híbrido β -lactama-triazol esperado (–)-**18a** con elevado rendimiento (80%), tras purificación por cromatografía en columna (Tabla IV.4, entrada 1). Cuando se usó trietilamina, la base de Hünig o una base inorgánica (carbonato potásico) la reacción de cicloadición se vio ralentizada y se obtuvieron rendimientos químicos mucho más bajos que con 2,6-lutidina (Tabla IV.4, entradas 2-4).

Tabla IV.4. Reacción secuencial P3CR/CuAAC de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** con isonitrilos, ácido 4-pentinoico y azidas^a



Entrada	R ¹	R ²	Cond. Passerini	Base	t (h) ^b	Producto	Rto. (%) ^c
1	Bn	Ts	CH_2Cl_2 / t.a.	2,6-lutidina	6 + 4	(–)- 18a	80
2	Bn	Ts	CH_2Cl_2 / t.a.	Et_3N	6 + 17	(–)- 18a	20
3	Bn	Ts	CH_2Cl_2 / t.a.	DIPEA	6 + 22	(–)- 18a	14
4	Bn	Ts	CH_2Cl_2 / t.a.	K_2CO_3	6 + 20	(–)- 18a	10
5	<i>t</i> -Bu	Ts	CH_2Cl_2 / t.a.	2,6-lutidina	1 + 4	(+)- 18b	85
6	Bn	Bn	CH_2Cl_2 / t.a.	2,6-lutidina	6 + 17	(+)- 18c	91
7	TsCH_2	Bn	MeCN / reflujo	2,6-lutidina	3 + 13	(+)- 18d	74

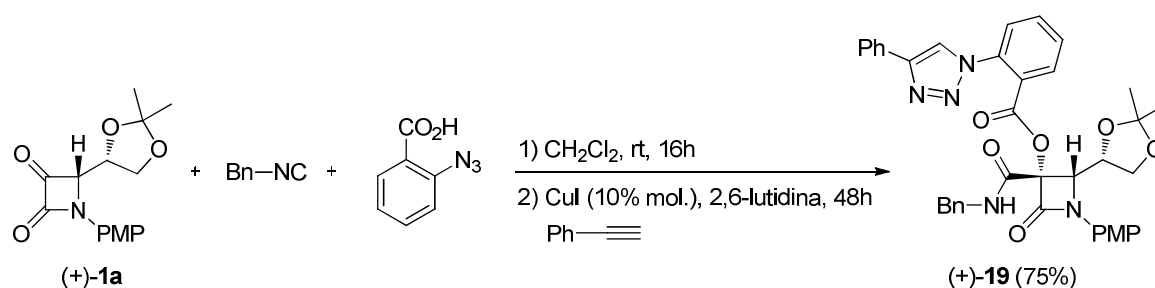
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/isonitrilo/ácido/azida/base 1.0:1.1:1.05:2.0:2.0 mmol. ^b El primer tiempo hace referencia a la reacción de Passerini, mientras que el segundo tiempo corresponde a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I).

^c Rendimiento de producto **18** aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos.

Seguidamente, decidimos entonces estudiar el alcance de este protocolo secuencial con otros isonitrilos y azidas. Cuando se llevó a cabo la reacción entre la cetona (+)-**1a**, *tert*-butylisonitrilo, ácido 4-pentinoico y tosilazida, se obtuvo también el correspondiente híbrido β -lactama-triazol (+)-**18b** con un 85% de rendimiento (Tabla IV.4, entrada 5). Análogamente, la reacción secuencial transcurrió también limpiamente y con elevado rendimiento (91%) cuando se utilizó bencilazida en lugar de tosilazida, para dar el híbrido (+)-**18c** (Tabla IV.4, entrada 6). En este caso, el proceso de CuAAC fue ligeramente más lento que en los casos anteriores.

La síntesis del compuesto (+)-**18d**, que implica la utilización del TosMIC, requirió llevar a cabo la P3CR en acetonitrilo a reflujo. Tras evaporación del acetonitrilo, la CuAAC con bencilazida, en diclorometano como disolvente, y posterior purificación cromatográfica, dio lugar al compuesto deseado con buen rendimiento (74%) tras trece horas de reacción (Tabla IV.4, entrada 7).

Por último, la reacción de Passerini de la cetona (+)-**1a**, bencilisonitrilo y ácido *o*-azidobenzoico en diclorometano, seguido de tratamiento con CuI, 2,6-lutidina y fenilacetileno como cuarto componente, dio lugar al correspondiente híbrido β -lactama-triazol (+)-**19** con un 75% de rendimiento (Esquema IV.34). Es importante destacar que la reacción se completa a pesar del impedimento estérico existente en la azida intermedia y que justificaría el tiempo de reacción más prolongado (dos días) requerido en este caso.



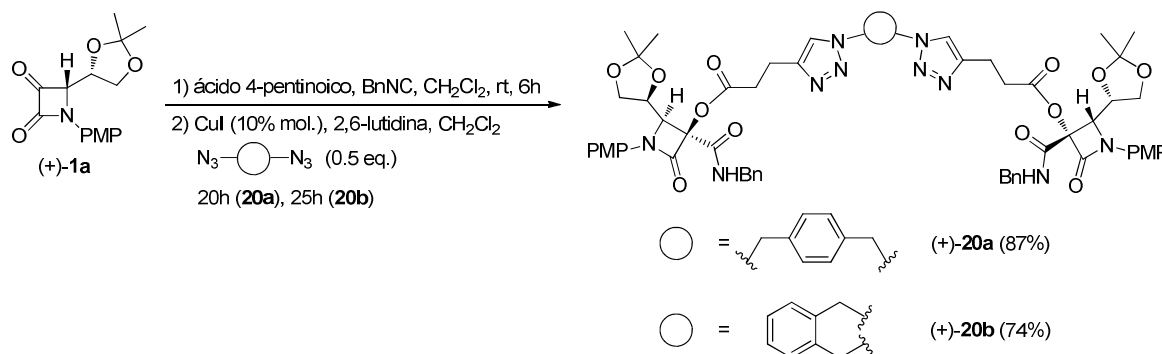
Esquema IV.34

Por lo tanto, se ha comprobado que el proceso secuencial reacción de Passerini/cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) es un método eficiente para la síntesis regio- y diastereoselectiva de los híbridos β -lactama-triazol **18** y **19** estructuralmente complejos y altamente funcionalizados.

IV.2.2.2. Síntesis de híbridos bis- y tris(β -lactama-triazol)

En la bibliografía se han descrito distintos ejemplos en los que la actividad biológica de un compuesto dimérico es superior a la de su monómero.⁴¹² Por esta razón, decidimos preparar una serie de híbridos β -lactama-triazol con simetría C_2 y C_3 , utilizando un espaciador central funcionalizado por grupos azida (bis- o tris-azidas) o grupos alquino (bis- o tris-alquinos).

La preparación de híbridos de estructura dimérica implica la utilización de bis-azidas en el protocolo de reacción secuencial descrito anteriormente. Así, la reacción de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, bencilisonitrilo y ácido 4-pentinoico dio lugar al aducto Passerini esperado. A continuación, tras comprobar la conversión total de la cetona de partida (c.c.f.), se añadió CuI, 2,6-lutidina y 1,4-bis(azidometil)-benceno (0.5 eq.). De esta forma, el correspondiente híbrido bis(β -lactama-triazol) (+)-**20a** se obtuvo con buen rendimiento (87%). Análogamente, el híbrido bis(β -lactama-triazol) (+)-**20b** se preparó utilizando 1,2-bis(azidometil)-benceno en el paso de la cicloadición 1,3-dipolar (Esquema IV.35). Es importante destacar que ambos compuestos presentan una simetría C_2 .

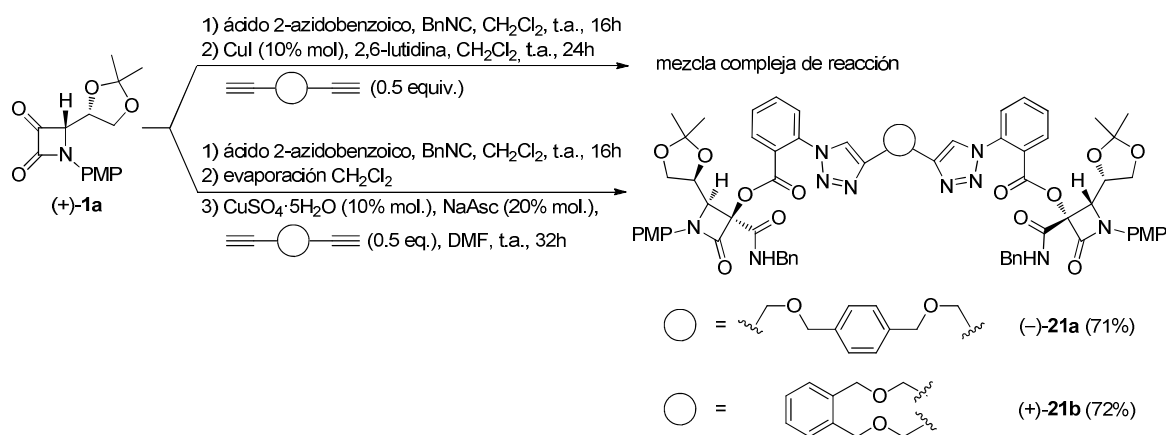


Esquema IV.35

⁴¹² Por ejemplo, se ha descrito el incremento de la actividad antibacteriana en heterodímeros β -lactama-glicopéptido con respecto a sus componentes monoméricos. Véase: (a) Long, D. D.; Aggen, J. B.; Christensen, B. G.; Judice, J. K.; Hegde, S. S.; Kaniga, K.; Krause, K. M.; Linsell, M. S.; Moran, E. J.; Pace, J. L. *J. Antibiot.* **2008**, 61, 595. Para un trabajo que muestra la síntesis de híbridos β -lactama-1,2,3-triazol de estructura dimérica, con actividad antibacteriana y antifúngica, véase: (b) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; Kadreppa, S.; Chattopadhyay, S.; Gonnade, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3823.

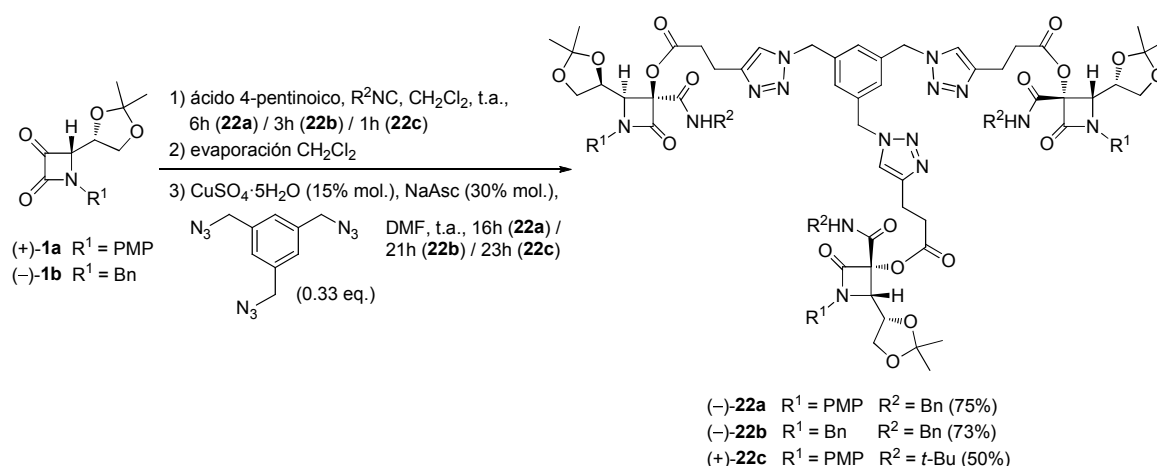
Debido a la gran polaridad de los híbridos (+)-**20a** y (+)-**20b**, el aislamiento se llevó a cabo mediante precipitación con hexano frío, filtración y secado. De este modo, nos aproximamos aún más a los requisitos de las reacciones *click* y de la química verde, evitando las purificaciones cromatográficas.

A continuación, decidimos preparar otra serie de híbridos bis(β -lactama-triazol) utilizando el ácido *o*-azidobenzoico en la reacción de Passerini y bis-alquinos como espaciadores centrales en la cicloadición 1,3-dipolar. Sin embargo, cuando se llevó a cabo el proceso secuencial tal y como lo describimos en la síntesis de los híbridos **20**, obtuvimos una mezcla compleja de reacción (Esquema IV.36). Por ello, decidimos modificar las condiciones de la etapa de CuAAC. Para ello, una vez formado el aducto Passerini, se evaporó el diclorometano y la reacción de cicloadición azida-alquino se llevó a cabo en DMF y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /NaAsc como sistema catalítico. De este modo, los híbridos bis(β -lactama-triazol) (–)-**21a** y (+)-**21b** se obtuvieron puros y con buenos rendimientos (71% y 72%, respectivamente) tras precipitación con hexano frío (Esquema IV.36). Por lo tanto, la utilización del sistema $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /NaAsc/DMF supone una buena alternativa para acceder a los híbridos deseados cuando las reacciones con $\text{CuI}/2,6\text{-lutidina}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ no transcurren con resultados favorables. Esta alternativa presenta como desventaja la necesidad de evaporar el diclorometano para poder efectuar el segundo paso de reacción.



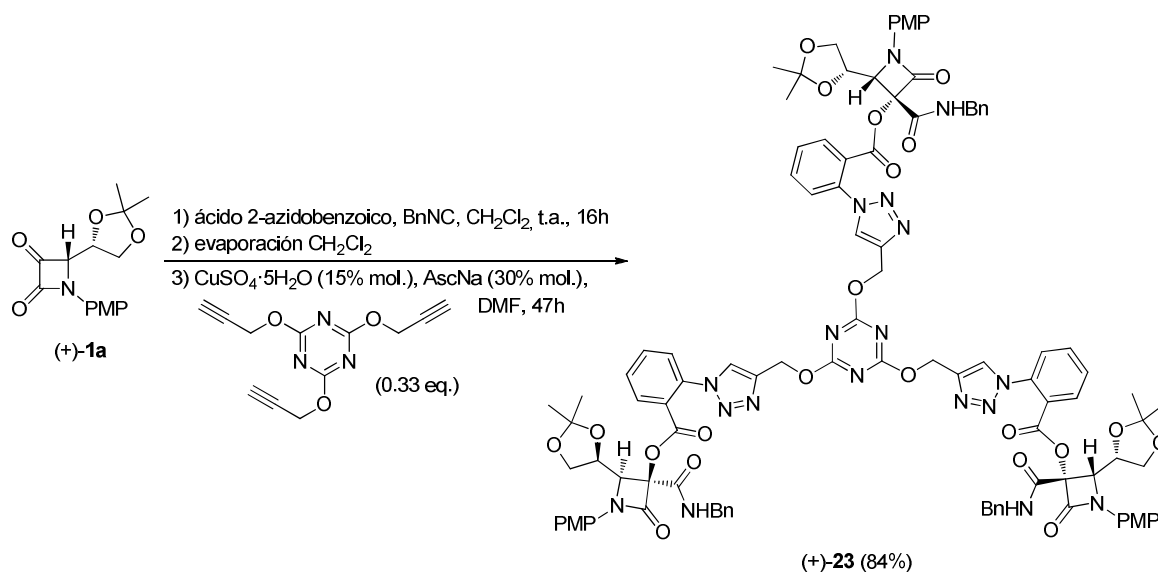
Esquema IV.36

Con el fin de aumentar la complejidad estructural de estos compuestos, decidimos sintetizar un conjunto de híbridos β -lactama-triazol con simetría C_3 diferentemente sustituidos. Como materiales de partida se seleccionaron las cetonas (+)-**1a** y (-)-**1b**, los isonitrilos de bencilo y *terc*-butilo, ácido 4-pentinoico y como espaciador central el 1,3,5-tris(azidometil)-benceno. De nuevo, los ensayos realizados con CuI y 2,6-lutidina en diclorometano, en el paso CuAAC de la secuencia, resultaron infructuosos. Sin embargo, la utilización del sistema $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /NaAsc en DMF volvió a dar muy buenos resultados, aislando los híbridos tris(β -lactama-triazol) **22a-c** con buenos rendimientos (50-75%). Nuevamente, el aislamiento y precipitación de los compuestos **22** se llevó a cabo con hexano frío (Esquema IV.37).



Esquema IV.37

Análogamente, la utilización del ácido *o*-azidobenzoico en la reacción de Passerini y 2,4,6-tris(propargiloxi)-1,3,5-triazina en la cicloadición 1,3-dipolar, en las condiciones de reacción secuencial descritas anteriormente, permitió obtener el híbrido tris(β -lactama-triazol) (+)-**23** con elevado rendimiento (84%) (Esquema IV.38).



Esquema IV.38

Las estructuras triazólicas obtenidas presentan un gran número de heteroátomos con pares de electrones libres, lo que las convierte en potenciales ligandos de cationes metálicos. De hecho, los híbridos tris(β -lactama-triazol) **22** y **23** podrían formar quelatos metálicos con el cobre, dada su analogía con moléculas como el tris(benciltriazol) (TBTA) o con otros compuestos tris-triazólicos descritos en la bibliografía.⁴¹³ Además, debido a la quiralidad que presentan estas moléculas, se podrían utilizar como ligandos junto al Cu(I) en la resolución cinética de azidas o alquinos racémicos por formación de los correspondientes triazoles enantioselectivamente.⁴¹⁴

IV.2.2.3. Estructura y configuración de los híbridos β -lactama-triazol 18-23, y de los aductos Passerini 13 y Passerini-Smiles 16

Los híbridos β -lactama-triazol **18-23** se caracterizaron utilizando las técnicas más habituales en química orgánica (RMN, HRMS, IR). Los espectros de masas de alta resolución resultaron especialmente útiles para la identificación de los híbridos bis- y tris(β -lactama-triazol) **20-23**. Con respecto a los híbridos mono(β -lactama-triazol) **18** y **19**, sus espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN mostraron claramente las señales del protón C–H triazólico y de los correspondientes carbonos terciario y cuaternario del heterociclo. Esto nos permitió asignar

⁴¹³ Özçubukçu, S.; Ozkal, E.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680.

⁴¹⁴ Meng, J.-C.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543.

inequívocamente la totalidad de sus señales. Sin embargo, los espectros de ^1H -RMN, en cloroformo deuterado a temperatura ambiente, de los híbridos más complejos **20-23** mostraron señales muy anchas prácticamente en la totalidad del espectro. Asimismo, se observó que en los espectros de ^{13}C -RMN de estos productos no aparecían las señales de ninguno de los dos carbonos triazólicos. Posiblemente, la unión de estos carbonos a átomos de nitrógeno favorece el mecanismo de relajación cuadrupolar, impidiendo su detección en ^{13}C -RMN. Desafortunadamente, el registro del espectro aumentando los tiempos de relajación del carbono no dio lugar a la aparición de dichas señales en ^{13}C -RMN. Este efecto, junto con el ensanchamiento de las señales observado en ^1H -RMN, podría ser debido a la falta de movilidad molecular de estos compuestos debido a su tamaño y estructura.

Para lograr caracterizar los compuestos **20-23** por RMN, se llevó a cabo el registro de los espectros a alta temperatura. Se seleccionó como disolvente el 1,1,2,2-tetracloroetano deuterado puesto que tiene un elevado punto de ebullición, es poco higroscópico y su señal residual no solapa prácticamente con ninguna de las señales de nuestros compuestos. Además, tiene una elevada capacidad para disolver grandes cantidades de sólido (30-65 mg) en el volumen utilizado para las muestras de resonancia (~0.6 mL).

Tomando como sustrato de referencia el híbrido tris(β -lactama-triazol) (–)-**22a**, se llevó a cabo un aumento progresivo de la temperatura y se registraron los correspondientes espectros de ^1H -RMN a distintos valores de temperatura. Como puede verse en la superposición de espectros, la máxima resolución en la multiplicidad de las señales se consiguió a 130 °C (Figura IV.5).

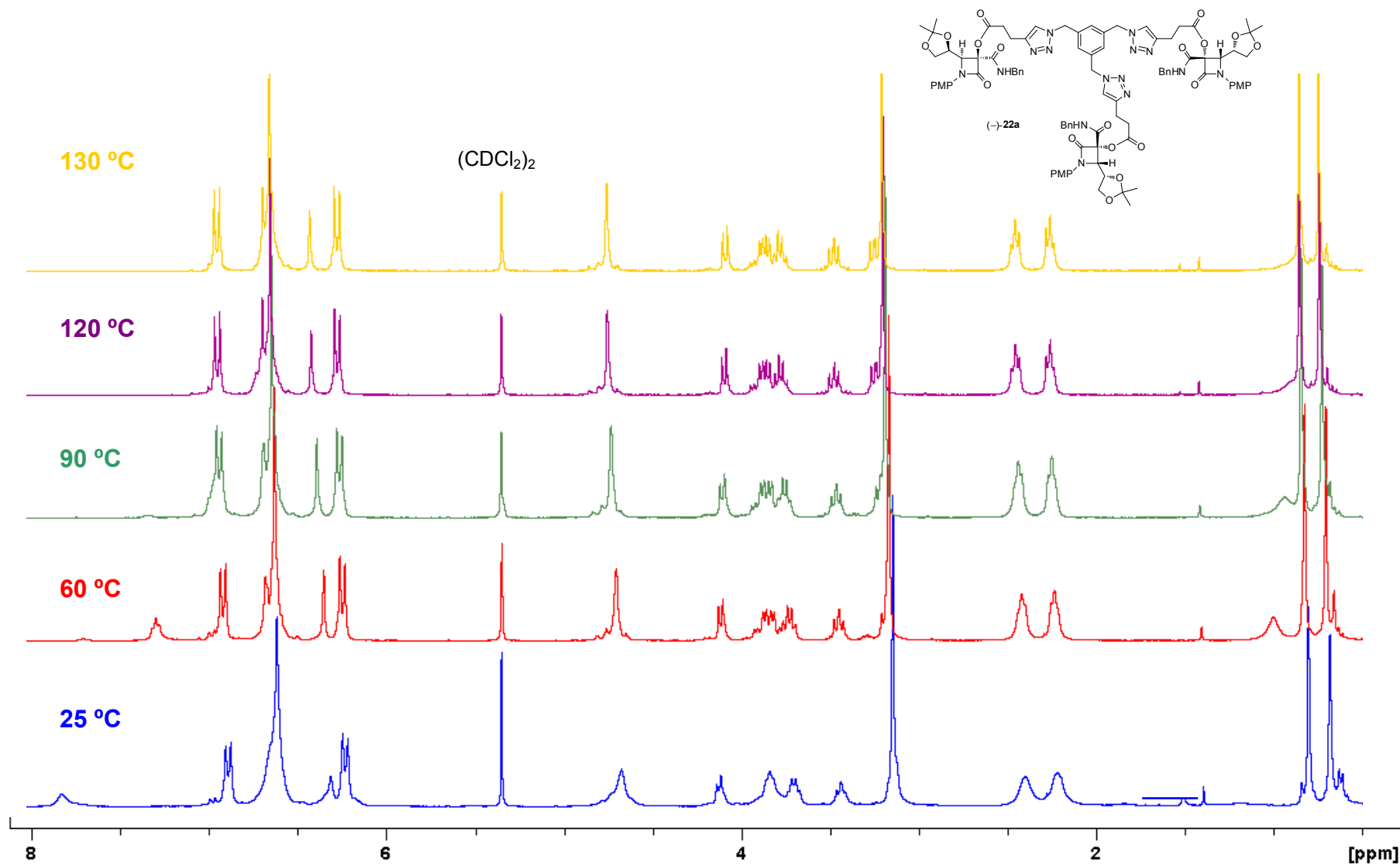


Figura IV.5

De esta forma, se consiguió un espectro resuelto de protón donde se pudieron medir los desplazamientos químicos y los valores de las constantes de acoplamiento correspondientes a cada una de las señales. Asimismo, se registró también el espectro de ^{13}C -RMN a dicha temperatura, observándose la aparición de las señales de resonancia de los carbonos CH y C triazólicos, quedando así completado el análisis estructural por RMN del compuesto (–)-**22a**.

El resto de derivados **20-23** se caracterizaron de manera similar, alcanzando la temperatura de 120°C. Dada la uniformidad de señales en todos los espectros, pudimos comprobar que los híbridos bis- y tris(β -lactama-triazol) sintetizados presentan simetría C_2 y C_3 , respectivamente. Además, a pesar de las temperaturas alcanzadas, todos estos compuestos resultaron ser perfectamente estables, sin detectarse descomposición tras sucesivos ciclos de calefacción.

En la formación de todos los híbridos β -lactama-triazol se origina un nuevo centro estereogénico en la posición C3 de anillo β -lactámico y la formación de un heterociclo asimétricamente sustituido, cuya estereo- y regioquímica debe ser comprobada. Además, en todos los casos, estos aductos se aislaron como únicos diastereo- y regioisómeros. Gracias a la cristalización del aducto (+)-**18b**, se pudo elucidar su estructura por difracción de rayos X (Figura IV.6).

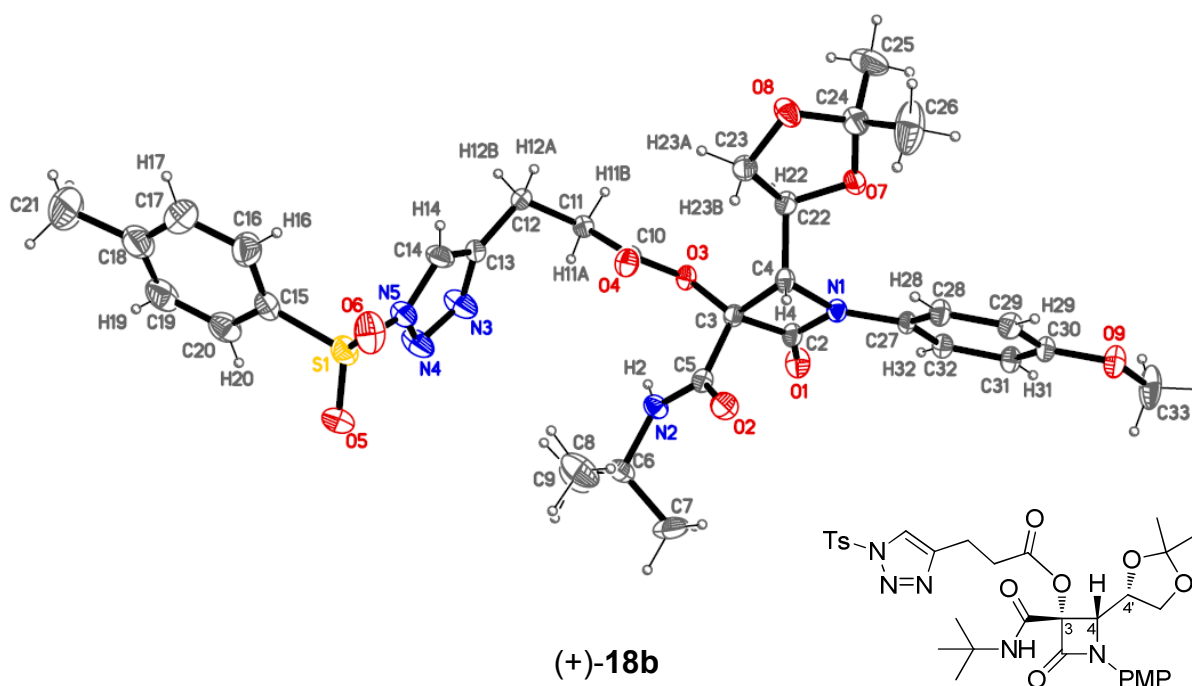


Figura IV.6

Como se aprecia en la Figura IV.6, el anillo 1,2,3-triazol-1,4-disustituido se obtiene regioselectivamente en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I). Por otro lado, la disposición *sin* entre los sustituyentes carbamoilo y H4 es la esperada, de acuerdo con los resultados observados en las anteriores reacciones de adición llevadas a cabo sobre azetidin-2,3-dionas **1**. De nuevo, el grupo acetónido ubicado en la posición C4 del anillo β -lactámico es el responsable del control total de la diastereoselectividad de la reacción, de manera que el isonitrilo se ve obligado a adicionarse por la cara menos impedida en la reacción de Passerini (Figura IV.7). De esta forma todos los híbridos β -lactama-triazol **18-23** obtenidos presentan configuración absoluta *S* en el nuevo centro estereogénico C3 del anillo β -lactámico.

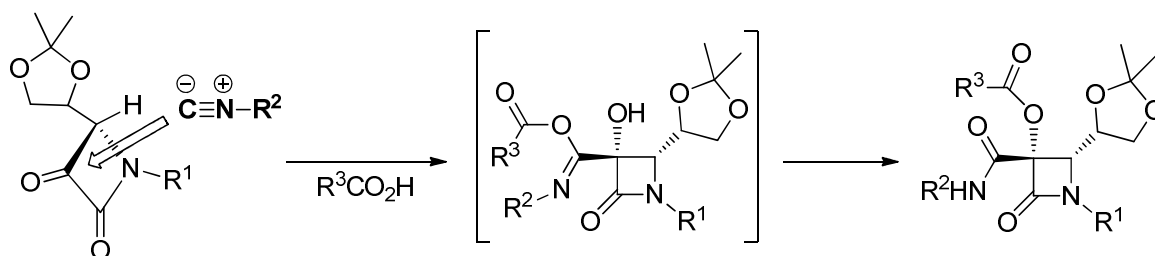
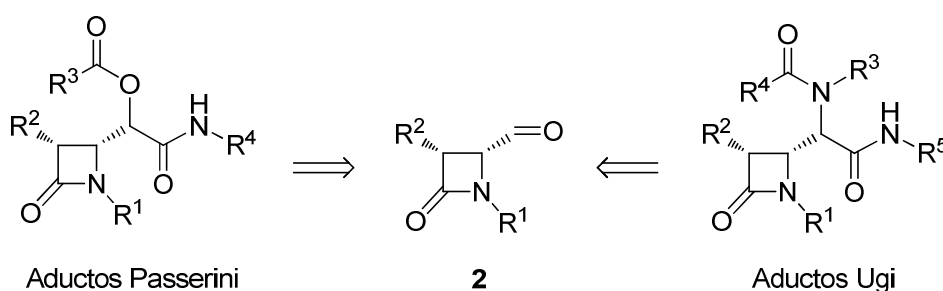


Figura IV.7

Por lo tanto, los aductos Passerini *sin*-(+)-**13h** y *sin*-(-)-**13e**, de los cuales derivan la totalidad de híbridos β -lactama-triazol **18-23**, presentan también configuración absoluta *S* en C3. Por extensión, se ha asignado esta misma configuración absoluta a las restantes β -lactamas 3,3-disustituidas **13** y **16**, sintetizadas por reacción de Passerini y Passerini-Smiles, respectivamente. Asimismo, las características espectroscópicas obtenidas por RMN, IR y HRMS de todos estos aductos multicomponente **13** y **16** mostraron resultados consistentes de acuerdo a sus estructuras.

IV.2.3. Reacciones multicomponente de 4-formil- β -lactamas **2** con isonitrilos

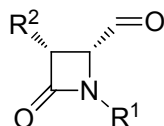
Los buenos resultados obtenidos en la reacción multicomponente de Passerini con las azetidin-2,3-dionas **1** nos animaron a proseguir el estudio de reacciones multicomponente con isonitrilos, utilizando como sustratos las 4-formil- β -lactamas **2**. De esta forma, el estudio de la reacción de tres componentes de Passerini daría lugar a nuevas estructuras de β -lactama funcionalizadas en la posición C4. Asimismo, en función de los resultados conseguidos en este proceso, nos planteamos también como objetivo el estudio de la reacción de cuatro componentes de Ugi con los aldehídos **2**. En ambos casos, la incorporación de grupos R adecuados nos permitiría acceder a estructuras de tipo peptídico, las cuales serían especialmente interesantes desde el punto de vista biológico, por contener el enlace amida adicional del anillo β -lactámico (Esquema IV.39).



Esquema IV.39

IV.2.3.1. Preparación de materiales de partida: síntesis de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2**

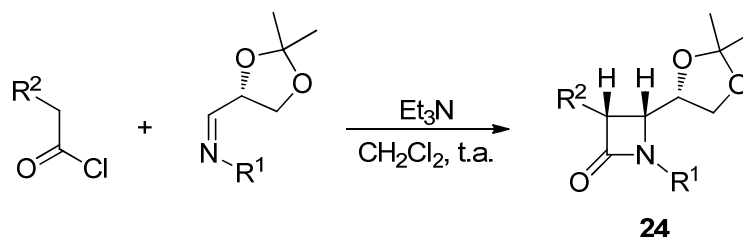
En primer lugar, se prepararon los distintos 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2** utilizados como materiales de partida en el estudio de estos y otros procesos multicomponente de este capítulo, así como para el desarrollo de otras reacciones recogidas en la presente Tesis Doctoral. Se eligieron sustratos con un variado patrón de sustitución en las posiciones N1 y C3. En la posición nitrogenada del anillo β -lactámico se han utilizado sustituyentes alifáticos y aromáticos, mientras que en la posición C3 se han incluido grupos oxigenados y nitrogenados (Figura IV.8). Salvo en algunos casos, la mayoría de los aldehídos β -lactámicos **2** ya se habían preparado y caracterizado previamente.

**2**

(+)- 2a	R ¹ = PMP	R ² = MeO
(+)- 2b	R ¹ = PMP	R ² = PhO
(+)- 2c	R ¹ = propargilo	R ² = PhO
(-)- 2d	R ¹ = alilo	R ² = PhO
(+)- 2e	R ¹ = Bn	R ² = MeO
(-)- 2f	R ¹ = Bn	R ² = Ft
(+)- 2g	R ¹ = PMP	R ² = 4-MeOC ₆ H ₄
(+)- 2h	R ¹ = alilo	R ² = 4-MeOC ₆ H ₄
(+)- 2i	R ¹ = PMP	R ² = 4-ClC ₆ H ₄

Figura IV.8

Los aldehídos β-lactámicos enantiopuros se prepararon fácilmente utilizando la metodología establecida en nuestro grupo de trabajo, a partir de las acetónido-β-lactamas **24**. Estas 2-azetidinonas se sintetizaron por reacción de Staudinger de las iminas derivadas del (*R*)-2,3-di-*O*-isopropilidengliceraldehído con los cloruros de ácido apropiados, en presencia de trietilamina como base. En todos los casos, las acetónido-β-lactamas **24** se obtuvieron como un único diastereómero *cis*,²⁷¹ según se dedujo del análisis de los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción correspondientes. Los productos **24a-i** se aislaron en todos los casos con buenos rendimientos, tras su purificación por cromatografía en columna. Además, en la Tabla IV.5 se recogen las correspondientes citas bibliográficas que describen los datos de caracterización de todos estos compuestos.

Tabla IV.5. Síntesis de las acetónido- β -lactamas **24**

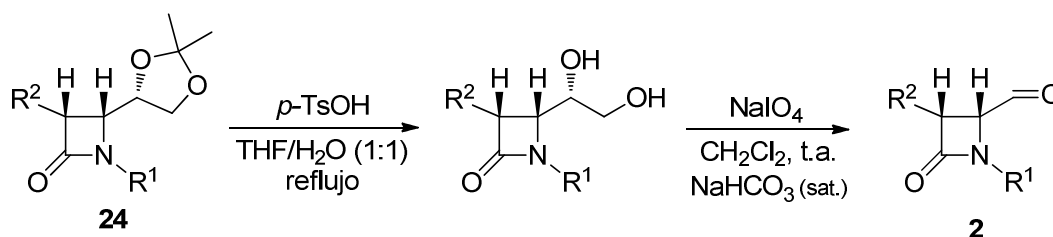
β -lactama	R ¹	R ²	Rto. (%) ^a	Ref.
(+)- 24a	PMP	MeO	80	271e
(+)- 24b	PMP	PhO	67	271e
(+)- 24c	CH ₂ C≡CH	PhO	54	415
(+)- 24d	CH ₂ CH=CH ₂	PhO	74	492
(+)- 24e	Bn	MeO	70	271e
(-)- 24f	Bn	Ft	62	416
(+)- 24g	PMP	4-MeOC ₆ H ₄ O	76	— ^b
(+)- 24h	CH ₂ CH=CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄ O	61	— ^b
(+)- 24i	PMP	4-ClC ₆ H ₄ O	82	— ^b

^a Rendimiento de producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^b No descritas anteriormente.

La reacción de desprotección del grupo acetónido en las β -lactamas **24** por hidrólisis ácida da lugar a los correspondientes dioles, los cuales se utilizan directamente en la siguiente reacción. La ruptura oxidativa de estos dioles β -lactámicos intermedios con peryodato sódico en diclorometano, y en presencia de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, permite obtener los correspondientes 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2** con rendimientos muy buenos y sin pérdida de pureza óptica (Tabla IV.6). Hay que destacar que los aldehídos **2a-i** se obtuvieron espectroscópicamente puros sin necesidad de purificación cromatográfica.

⁴¹⁵ Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6786.

⁴¹⁶ Hengguang, L.; Jian, H.; Rugang, X.; Tong, W.; Jianwei, W.; Yieming, L.; Xiaobing, H. *Zhongguo Kangshengsu Zazhi* **1999**, 24, 339.

Tabla IV.6. Síntesis de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2**

Sustrato	R ¹	R ²	Producto	Rto. (%) ^a	Ref.
(+)- 24a	PMP	MeO	(+)- 2a	100	195
(+)- 24b	PMP	PhO	(+)- 2b	70	171
(+)- 24c	CH ₂ C≡CH	PhO	(+)- 2c	70	417
(+)- 24d	CH ₂ CH=CH ₂	PhO	(-)- 2d	97	415
(+)- 24e	Bn	MeO	(+)- 2e	95	418
(-)- 24f	Bn	Ft	(-)- 2f	96	— ^b
(+)- 24g	PMP	4-MeOC ₆ H ₄ O	(+)- 2g	88	— ^b
(+)- 24h	CH ₂ CH=CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄ O	(+)- 2h	98	— ^b
(+)- 24i	PMP	4-ClC ₆ H ₄ O	(+)- 2i	76	— ^b

^a Rendimiento de producto aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos.^b No descritas anteriormente.

IV.2.3.2. Reacción de Passerini en 4-formil-β-lactamas **2**

Una vez preparados los aldehídos β-lactámicos **2** de partida, abordamos el estudio de la reacción de Passerini con el aldehído (+)-**2a** como sustrato modelo. La P3CR de la 4-formil-β-lactama (+)-**2a**, bencilisonitrilo y ácido benzoico se ha estudiado en tres disolventes distintos (MeOH, MeCN y DCM) a temperatura ambiente. En dichos ensayos se observó que, al igual que ocurrió con las azetidin-2,3-dionas **1**, la utilización de metanol como disolvente transcurre con baja conversión al aducto **25a** (Tabla IV.7, entrada 1). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo en acetonitrilo o diclorometano, se obtuvo el

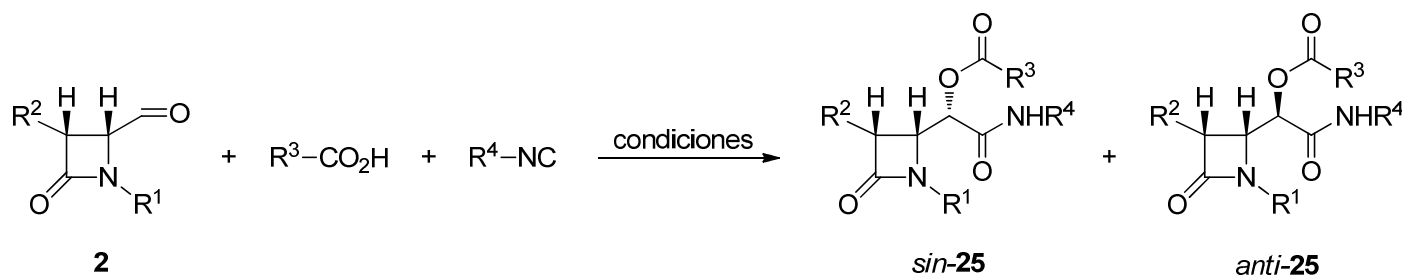
⁴¹⁷ Cristina Aragoncillo Abánades, *Tesis Doctoral*, Universidad Complutense de Madrid, 2002.

⁴¹⁸ Bose, A. K.; Banik, B. K.; Mathur, C.; Wagle, D. R.; Manhas M. S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5603.

compuesto **25a** con buen rendimiento (75 y 77%, respectivamente) y conversión total (Tabla IV.7, entradas 2 y 3). El producto de reacción se obtuvo como una mezcla de isómeros *sin/anti* (60:40) epímeros en la posición C4', que pudieron separarse por cromatografía en columna. Sin embargo, se observó una diastereoselectividad muy moderada para este caso. Debido a que la reacción con acetonitrilo requirió tiempos de reacción más prolongados, decidimos utilizar nuevamente el diclorometano como disolvente óptimo para la reacción de Passerini con los sustratos β -lactámicos **2**.

Con el fin de conocer los factores que influyen en la diastereoselectividad de la reacción, continuamos nuestro estudio utilizando otros aldehídos β -lactámicos **2** diferentemente sustituidos. Cuando la reacción se llevó a cabo con el aldehído 3-fenoxi-sustituido (+)-**2b**, se observó un ligero aumento de la diastereoselectividad del proceso (65:35, 88%) debido, probablemente, al mayor volumen estérico del grupo fenoxilo (Tabla IV.7, entrada 4). Seguidamente, y manteniendo este sustituyente oxigenado, se llevó a cabo la reacción con el aldehído (+)-**2c** que posee un grupo alifático en la posición N1 del anillo β -lactámico. En este caso, la relación *sin/anti* se vio incrementada hasta un valor 72:28 (Tabla IV.7, entrada 5). Utilizando este *N*-propargil aldehído, ensayamos un descenso de la temperatura de reacción, con el fin de comprobar su influencia en la diastereoselectividad. Sin embargo, tanto a -20°C como a -78°C se obtuvo la misma relación diastereomérica *sin/anti* observada a temperatura ambiente (Tabla IV.7, entradas 6 y 7). Como es lógico, se observó que el proceso transcurrió más lentamente que a temperatura ambiente.

A continuación, decidimos analizar el alcance de la reacción con otros ácidos carboxílicos e isonitrilos. La P3CR del aldehído (+)-**2a**, bencilisonitrilo y ácido acético permitió obtener los correspondientes acetatos β -lactámicos **25d** con muy buen rendimiento (84%) y moderada diastereoselectividad (60:40) (Tabla IV.7, entrada 8). Resultados análogos se obtuvieron en la reacción del aldehído (+)-**2a**, ácido acético y *tert*-butilisonitrilo, que dio lugar a los *tert*-butil derivados **25e** (Tabla IV.7, entrada 9).

Tabla IV.7. Reacción multicomponente de Passerini de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2** con isonitrilos y ácidos carboxílicos^a

Entrada	Aldehído	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Condiciones	t (h)	Conv. (%)	Producto	sin/anti ^b	Rto. (%) ^c
1	(+)- 2a	PMP	MeO	Ph	Bn	MeOH / t.a.	144	40	25a	57 : 43	— ^d
2	(+)- 2a	PMP	MeO	Ph	Bn	MeCN / t.a.	25	100	25a	62 : 38	46 : 29
3	(+)- 2a	PMP	MeO	Ph	Bn	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	3	100	25a	60 : 40	46 : 31
4	(+)- 2b	PMP	PhO	Ph	Bn	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	4.5	100	25b	65 : 35	56 : 32
5	(+)- 2c	propargilo	PhO	Ph	Bn	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	4	100	25c	72 : 28	65 ^e
6	(+)- 2c	propargilo	PhO	Ph	Bn	CH ₂ Cl ₂ / -20°C	6.5	100	25c	72 : 28	63 ^e
7	(+)- 2c	propargilo	PhO	Ph	Bn	CH ₂ Cl ₂ / -78°C	24	100	25c	72 : 28	51 ^e
8	(+)- 2a	PMP	MeO	Me	Bn	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	1	100	25d	60 : 40	51 : 33
9	(+)- 2a	PMP	MeO	Me	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	2	100	25e	60 : 40	53 : 35
10	(-)- 2d	alilo	PhO	2-IC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	4	100	25f	73 : 27	61 ^e
11	(-)- 2d	alilo	PhO	CH ₂ Ft	CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	4	100	25g	77 : 23	55 : 17
12	(+)- 2a	PMP	MeO	Me	CH ₂ Ts	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	100	100	25h	68 : 32	58 : 28
13	(+)- 2a	PMP	MeO	Me	CH ₂ Ts	CH ₂ Cl ₂ / 80°C ^f	20	100	25h	63 : 37	56 : 33
14	(+)- 2a	PMP	MeO	Me	PMP	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	100	37	25i	57 : 43	— ^d

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación aldehído/isonitrilo/ácido carboxílico 1.0:1.1:1.05 mmol. ^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **25** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d El crudo de reacción no fue purificado. ^e Rendimiento de la mezcla inseparable de isómeros. ^f La reacción se llevó a cabo calentando en un tubo cerrado.

Cuando se ensayó la reacción del *N*-alil aldehído (–)-**2d** con ácido *o*-yodobenzoico y *tert*-butilisonitrilo se aisló el compuesto **25f** con buena relación *sin/anti* pero como mezcla inseparable de isómeros (Tabla IV.7, entrada 10). Un ejemplo muy interesante es la síntesis de los depsipéptidos β-lactámicos **25g** utilizando el aldehído (–)-**2d**, ácido ftalimidoilacético e isocianoacetato de etilo. Estos dos últimos reactivos incorporan un grupo amino y un grupo carboxilo, respectivamente, protegidos en posiciones terminales, por lo que son muy útiles para la síntesis de péptidos, peptidomiméticos y derivados. Cuando se llevó a cabo la reacción de Passerini del aldehído (–)-**2d** con estos reactivos, se aislaron y separaron los correspondientes isómeros *sin*-(–)-**25g** y *anti*-(–)-**25g** con buen rendimiento (72%) y diastereoselectividad (77:23) (Tabla IV.7, entrada 11). Esta relación de isómeros *sin/anti* es la más elevada para la P3CR con los aldehídos β-lactámicos **2**, y es superior a las observadas en reacciones de Passerini de α-aminoaldehídos quirales no cíclicos descritas en la bibliografía.³⁵⁶

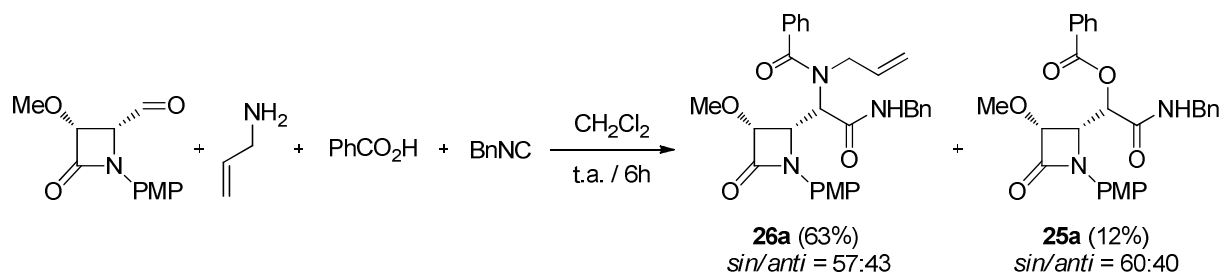
A la vista de todos estos resultados, y con independencia del ácido carboxílico e isonitrilo utilizados, la diastereoselectividad de la reacción parece estar controlada exclusivamente por los sustituyentes de las posiciones N1 y C3 del aldehído β-lactámico **2** de partida. Así, las mejores diastereoselectividades se consiguen utilizando un aldehído **2** con un sustituyente alifático en la posición N1 y un grupo voluminoso (como el fenoxilo) en la posición C3 del anillo β-lactámico.

Para completar nuestro estudio de la reacción de Passerini en aldehídos β-lactámicos, ensayamos el TosMIC y *p*-metoxifenilisonitrilo que habían resultado ser menos reactivos con las azetidin-2,3-dionas **1**. Como era previsible, la reacción multicomponente del aldehído (+)-**2a**, ácido acético y TosMIC en diclorometano transcurrió lentamente, obteniéndose los aductos Passerini **25h** con buen rendimiento (86%) y selectividad (68:32) tras varios días de reacción (Tabla IV.7, entrada 12). Este proceso se pudo acelerar cuando la reacción se llevó a cabo en un tubo cerrado a 80°C, consiguiendo la conversión total tras veinte horas de reacción (Tabla IV.7, entrada 13). Desafortunadamente, la utilización del *p*-metoxifenilisonitrilo dio lugar al aducto **25i** con una conversión de sólo el 37% tras 100 horas de reacción (Tabla IV.7, entrada 14).

IV.2.3.3. Reacción de Ugi en 4-formil- β -lactamas **2**

Los resultados obtenidos en la reacción multicomponente de Passerini con 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2** nos animaron a proseguir el estudio de su reactividad en procesos multicomponente similares. Sabiendo que estos sustratos dan lugar a 4-imino- β -lactamas fácilmente, nuestro siguiente objetivo fue el estudio de la reacción de Ugi, introduciendo una amina como cuarto componente del proceso.

En un ensayo preliminar, se hizo reaccionar el aldehído (+)-**2a** con alilamina, ácido benzoico y bencilisonitrilo, mezclando todos los componentes simultáneamente en diclorometano a temperatura ambiente. Tras seis horas de reacción, se observó la aparición de cuatro productos diferentes que se pudieron separar cromatográficamente. Por un lado, se obtuvieron los aductos Ugi esperados **26a** con buen rendimiento (63%), como una mezcla de isómeros *sin/anti* epímeros en la posición C4'. Sin embargo, también se aisló una pequeña cantidad (12%) de los correspondientes aductos Passerini **25a** como subproductos de reacción (Esquema IV.40). Obviamente, de este ensayo se dedujo que la formación de la imina β -lactámica intermedia no había tenido lugar completamente, transcurriendo de manera paralela la reacción de Passerini del aldehído (+)-**2a** con el isonitrilo y el ácido carboxílico.

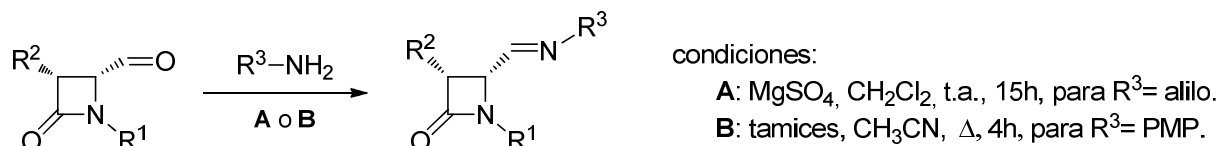


Esquema IV.40

Con el fin de minimizar la formación del producto Passerini **25**, y acceder selectivamente a los aductos Ugi deseados **26**, decidimos efectuar los siguientes ensayos preformando la imina.⁴¹⁹ Las N-alquil iminas se obtienen fácilmente en diclorometano a temperatura ambiente, en presencia de un gran exceso de MgSO_4

⁴¹⁹ Nuestro grupo de trabajo ha descrito recientemente las condiciones de reacción más favorables para la obtención de 4-imino- β -lactamas, por reacción de condensación de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2** con diferentes aminas primarias alifáticas y aromáticas. Véase: referencia 174.

como agente deshidratante (condiciones **A**, Esquema IV.41). Sin embargo, las N-aril iminas se sintetizan en acetonitrilo a reflujo, utilizando tamices moleculares de 4Å (condiciones **B**, Esquema IV.41). Para el estudio de la reacción de Ugi decidimos seleccionar la alilamina y la *p*-anisidina como ejemplos representativos de aminas alifáticas y aromáticas, respectivamente.



Esquema IV.41

Preformando las correspondientes iminas, llevaríamos a cabo estrictamente una reacción de Ugi de tres componentes (U3CR), si bien la síntesis de los productos **26** supone globalmente un proceso de cuatro componentes efectuado de manera “one pot” o secuencial. En la Tabla IV.8 se recoge el conjunto de ensayos de reacción de Ugi realizados con diferentes aldehídos β-lactámicos **2**, aminas, ácidos carboxílicos e isonitrilos alifáticos. Como ya sucedió en los aductos Passerini, todos los compuestos **26** se obtuvieron como mezclas de epímeros en la posición C4', siendo el isómero *sin* el aducto mayoritario.

El tratamiento de la imina derivada del aldehído (+)-**2a** con ácido benzoico y bencilisonitrilo dio lugar únicamente a los productos Ugi **26a** con buen rendimiento y moderada diastereoselectividad (65:35, 78%) (Tabla IV.8, entrada 1). La estructura de benzamidas terciarias de los productos de reacción dio lugar a la observación de las mezclas de rotámeros en los isómeros *sin*-(+)-**26a** y *anti*-(+)-**26a**, que dificultaron su análisis por RMN a temperatura ambiente. Es por ello que decidimos utilizar ácido fórmico por ser menos voluminoso. De esta forma, la reacción multicomponente de la alilimina derivada del aldehído (+)-**2a**, bencilisonitrilo y ácido fórmico dio lugar a las correspondientes formamidas *sin*-(+)-**26b** y *anti*-(+)-**26b** con baja relación diastereomérica (55:45) tras seis horas de reacción (Tabla IV.8, entrada 2). De nuevo, nos encontramos con que estos aductos **26b** se observaban como mezclas de rotámeros en RMN a 25°C.

Tabla IV.8. Reacción multicomponente de Ugi de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2** con aminas, isonitrilos y ácidos carboxílicos^a

$\text{2} \xrightarrow[2) \text{ R}^4\text{CO}_2\text{H, R}^5\text{NC, CH}_2\text{Cl}_2, \text{ t.a.}]{1) \text{ R}^3\text{NH}_2, \text{ condiciones A o B}} \text{sin-26} + \text{anti-26}$

Entrada	Aldehído	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Cond. ^b	t (h)	Producto	sin/anti	Rto. (%) ^c
1	(+)- 2a	PMP	MeO	alilo	Ph	Bn	A	16	26a	65 : 35 ^d	50 : 28
2	(+)- 2a	PMP	MeO	alilo	H	Bn	A	6	26b	55 : 45 ^e	38 : 31
3	(+)- 2a	PMP	MeO	alilo	Me	Bn	A	4	26c	57 : 43 ^e	54 ^f
4	(+)- 2a	PMP	MeO	alilo	CH ₂ Br	Bn	A	5	26d	60 : 40 ^e	44 : 30
5	(+)- 2a	PMP	MeO	alilo	CH ₂ Ft	Bn	A	6	26e	57 : 43 ^e	52 : 39
6	(+)- 2a	PMP	MeO	alilo	Me	<i>t</i> -Bu	A	22	26f	60 : 40 ^e	54 : 36
7	(+)- 2e	Bn	MeO	alilo	Me	Bn	A	22	26g	76 : 24 ^e	62 ^g
8	(+)- 2b	PMP	PhO	alilo	Me	Bn	A	4	26h	65 : 35 ^e	37 : 20
9	(-)- 2d	alilo	PhO	alilo	Me	Bn	A	5	26i	77 : 23 ^e	53 : 16
10	(-)- 2d	alilo	PhO	alilo	CH ₂ Br	Bn	A	7	26j	68 : 32 ^d	58 : 28
11	(+)- 2a	PMP	MeO	PMP	Me	Bn	B	23	26k	60 : 40 ^e	34 : 23
12	(-)- 2d	alilo	PhO	PMP	Me	Bn	B	21	26l	70 : 30 ^e	46 : 19

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación aldehído/alilamina/isonitrilo/ácido carboxílico 1.0:2.0:1.1:1.05 mmol o aldehído/*p*-anisidina/bencilisonitrilo/ácido acético 1.0:1.0:1.1:1.05 mmol. ^b Formación de iminas. **A**: MgSO₄, CH₂Cl₂, t.a., 15h, para R³ = alilo; **B**: tamices, CH₃CN, Δ, 4h, para R³ = PMP. ^c Rendimiento de productos **26** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d Se da la relación en producto aislado tras cromatografía. No hay señales en el crudo que permitan su valoración. ^e Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^f Rendimiento de la mezcla inseparable de isómeros. ^g Rendimiento del isómero *sin*-(*-*)-**26g**. El isómero *anti* no pudo ser aislado puro para su caracterización.

Seguidamente, decidimos ensayar la reacción de Ugi del aldehído (+)-**2a** con ácido acético, alilamina y bencilisonitrilo. Al igual que sucedió con el ácido fórmico, la reacción transcurrió relativamente más rápida que con el ácido benzoico. Desafortunadamente, las acetamidas **26c** se obtuvieron con moderado rendimiento y baja diastereoselectividad (57:43, 54%), como una mezcla inseparable de sus correspondientes isómeros *sin/anti* (Tabla IV.8, entrada 3). Sin embargo, esta mezcla se pudo analizar y caracterizar fácilmente por RMN debido a la rápida interconversión de sus rotámeros. La reacción de Ugi de la alilimina derivada del aldehído (+)-**2a** y otros ácidos carboxílicos como el ácido α -bromoacético o el ácido ftalimidoilacético, dio lugar a los productos Ugi esperados **26d** y **26e** con muy buen rendimiento (74% y 91%, respectivamente) y con valores de diastereoselectividad comparables a los casos anteriores (Tabla IV.8, entradas 4 y 5). Nuevamente, estos aductos no presentaron problemas conformacionales para su análisis por RMN a temperatura ambiente, por lo que se seleccionó el ácido acético y sus derivados α -sustituídos como componente ácido de la U4CR para continuar nuestro estudio.

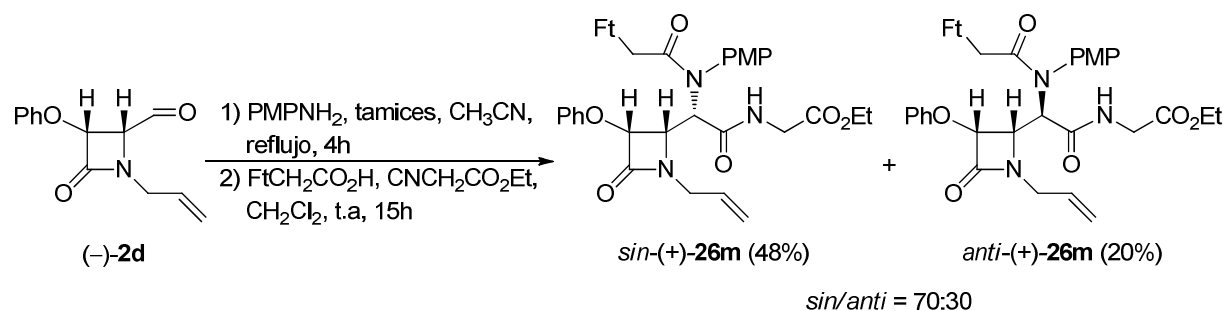
Tras haber realizado la pertinente variación del ácido carboxílico, se estudió un nuevo ejemplo utilizando otro isonitrilo alifático. Cuando se llevó a cabo la reacción entre el aldehído (+)-**2a**, alilamina, ácido acético y *tert*-butilisonitrilo se obtuvieron los correspondientes aductos Ugi **26f** con resultados similares en términos de rendimiento y selectividad (Tabla IV.8, entrada 6). Esta reacción transcurrió más lentamente que su análoga con bencilisonitrilo, lo que podría ser debido a cierto impedimento estérico entre los grupos *tert*-butilo y alilo en la etapa de adición nucleófila a la imina β -lactámica intermedia. A la luz de todos estos resultados, puede afirmarse que tanto el ácido carboxílico como el isonitrilo no ejercen influencia apreciable sobre la diastereoselectividad de la reacción. Este hecho ya se había observado también en la reacción de Passerini estudiada anteriormente.

A continuación, decidimos evaluar la influencia de los sustituyentes del sustrato en la diastereoselectividad del proceso, utilizando otros aldehídos **2** diferentemente sustituidos en las posiciones N1 y C3 del anillo β -lactámico. La reacción del *N*-bencil aldehído (+)-**2e**, alilamina, ácido acético y bencilisonitrilo se produjo con un incremento notable de la diastereoselectividad (76:24), aislándose *sin*-(–)-**26g** con buen rendimiento (62%) (Tabla IV.8, entrada 7). Por otro lado, la incorporación de un grupo fenoxilo en la posición C3 de la β -lactama dio lugar a un ligero incremento de la relación *sin/anti* (Tabla IV.8, entrada 8). De nuevo, y al igual

que sucedió en la reacción de Passerini, la mejor diastereoselectividad alcanzada (77:23) se obtuvo utilizando el aldehído (–)-**2d** que presenta un grupo alifático en la posición N1 y el grupo fenoxilo más voluminoso en la posición C3 (Tabla IV.8, entrada 9). Desafortunadamente, estos niveles de diastereoselectividad conseguidos con el aldehído (–)-**2d** no se mantuvieron al llevar a cabo la reacción con ácido α -bromoacético (Tabla IV.8, entrada 10).

Para completar el estudio de la U4CR se abordó la sustitución de la alilamina por una amina aromática, la *p*-metoxianilina. En este caso, la formación de las iminas utilizando los aldehídos (+)-**2a** y (–)-**2d** y *p*-anisidina se llevó a cabo en acetonitrilo a reflujo. Una vez completada la formación de la imina y tras evaporar el acetonitrilo, se añadieron diclorometano, ácido acético y bencilisonitrilo. En los dos casos estudiados, las reacciones de Ugi transcurrieron más lentamente que cuando se utilizaron iminas alifáticas. En ambos casos se obtuvieron las correspondientes *N*-(*p*-metoxifenil) acetamidas **26k** y **26l** con buenos rendimientos (57% y 65%) y relaciones *sin/anti* de moderadas a buenas (60:40 y 70:30, respectivamente) (Tabla IV.8, entradas 11 y 12).

Finalmente, y en vista de los resultados observados, decidimos aplicar la reacción multicomponente de Ugi a la síntesis de un tripéptido β -lactámico ortogonalmente protegido. Para ello, seleccionamos la imina derivada de la *p*-anisidina y el 4-oxoazetidín-2-carbaldehído (–)-**2d** con el fin de obtener, por una parte, una buena diastereoselectividad y, por otra, la posibilidad de desproteger fácilmente el grupo *p*-metoxifenilo en los productos finales. Así, la reacción de la imina derivada del aldehído (–)-**2d** con ácido ftalimidoilacético e isocianoacetato de etilo dio lugar a los correspondientes tripéptidos β -lactámicos protegidos *sin*-(+)-**26m** y *anti*-(+)-**26m** en proporción 70:30, respectivamente, y con un rendimiento total del 68% (Esquema IV.42).



Esquema IV.42

Este ejemplo muestra la compatibilidad de la reacción con isonitrilos funcionalizados a la vez que su eficacia para obtener β -lactamas altamente funcionalizadas en un único paso de reacción. Además, los compuestos **26m** obtenidos presentan un cierto interés desde el punto de vista biológico, puesto que combinan una agrupación tripeptídica con el anillo β -lactámico, el cual es un excelente precursor de α - y β -aminoácidos y sus correspondientes derivados.

IV.2.3.4. Derivatización de los aductos Ugi **26**

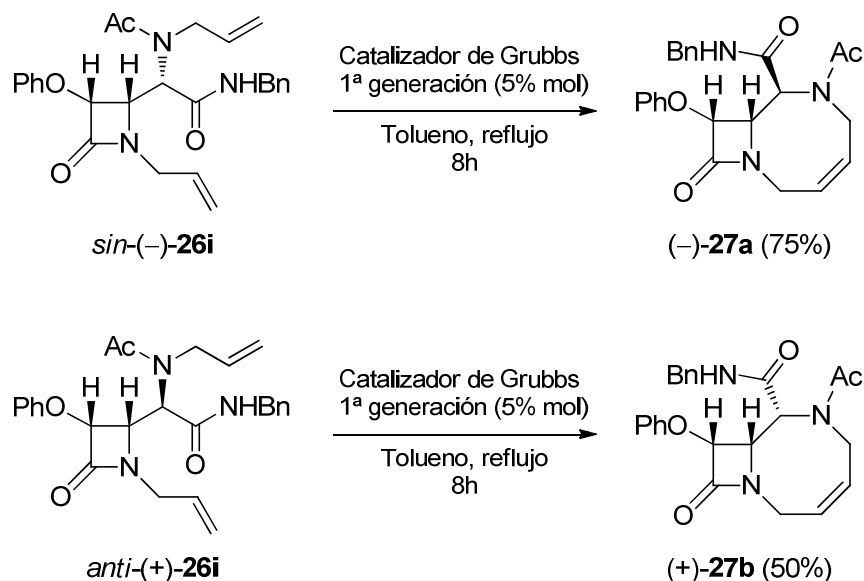
Los aductos Ugi adecuadamente funcionalizados nos pueden permitir la obtención de otros productos estructuralmente interesantes. Es por ello que decidimos llevar a cabo algunas transformaciones sintéticas sencillas sobre algunos compuestos **26** seleccionados.

Los isómeros **26i** presentan dos grupos alilo: uno sobre el nitrógeno unido al carbono C4' y otro unido al nitrógeno β -lactámico. Por ello, pensamos que una reacción de metátesis entre los dos dobles enlaces sería un procedimiento muy adecuado para la formación de un ciclo de ocho eslabones fusionado al anillo de 2-azetidinona, con potencial interés desde el punto de vista sintético y farmacológico.

La reacción de metátesis de cierre de anillo de los aductos *sin*- y *anti*-**26i** utilizando el catalizador de Grubbs de primera generación, en tolueno como disolvente a reflujo, permitió obtener limpiamente las β -lactamas bicíclicas (–)-**27a** y (+)-**27b**, respectivamente,⁴²⁰ con buenos rendimientos tras ocho horas de reacción (Esquema IV.43). El nuevo doble enlace generado en el anillo de ocho miembros de estas β -lactamas bicíclicas **27** se obtuvo con una configuración *cis*, como se dedujo del valor de la constante de acoplamiento vecinal entre los protones olefínicos del compuesto (+)-**27b**.⁴²¹

⁴²⁰ Conviene aclarar en este punto que se ha prescindido de la terminología *sin* y *anti* para los compuestos **27** con el fin de evitar confusiones innecesarias, ya que el isómero *sin*-(–)-**26i** daría lugar al aducto *anti*-(–)-**27** y el isómero *anti*-(+)-**26i** daría lugar al aducto *sin*-(+)-**27**. Obviamente, la reacción transcurre sin epimerización del centro estereogénico en posición C4'.

⁴²¹ El valor de la constante de acoplamiento vecinal obtenido fue en torno a 10 Hz, y está comprendido dentro del intervalo típico para acoplamientos vecinales *cis* (4-12 Hz). Los alquenos *trans* presentan un valor de constante de acoplamiento vecinal mucho más elevado (14-19 Hz).

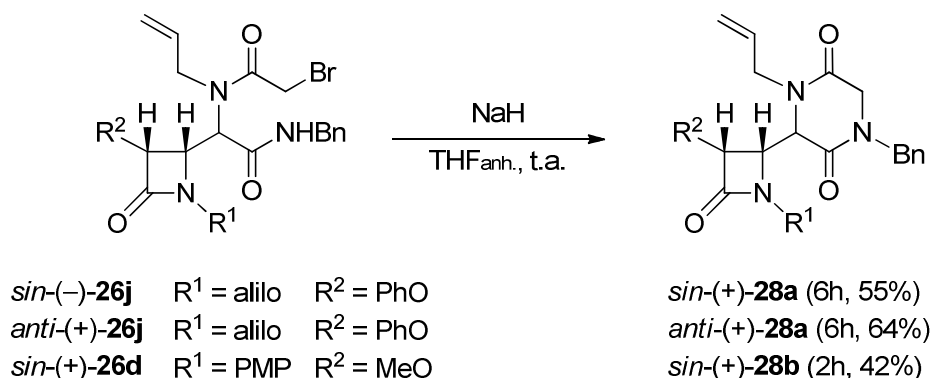


Esquema IV.43

Es importante destacar que se obtuvieron rendimientos muy similares cuando la reacción se llevó a cabo utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación. Además, la utilización de otro disolvente (DCM) no permitió mejorar el rendimiento de los productos finales.

Por otra parte, los aductos Ugi **26j**, que presentan un átomo de bromo en α del grupo carbonilo de la amida terciaria, son sustratos ideales para poder llevar a cabo una reacción de sustitución nucleófila intramolecular por ataque del nitrógeno amídico procedente del bencilisonitrilo. De esta forma, podríamos acceder fácilmente a híbridos de β -lactama-dicetopiperazina. De hecho, las reacciones de sustitución nucleófila sobre aductos Ugi son una de las reacciones más utilizadas en la derivatización posterior de productos multicomponente.³⁷¹

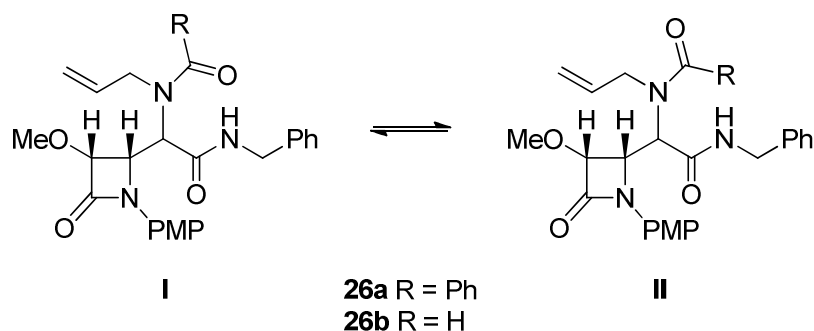
Tras probar diferentes bases, se encontró que el hidruro sódico en cantidad estequiométrica promovía favorablemente la reacción de sustitución nucleófila interna de los sustratos *sin*- y *anti*-**26j**, realizada en THF a temperatura ambiente. Los correspondientes híbridos β -lactama-dicetopiperazina *sin*- y *anti*-**28a** se aislaron, respectivamente, con buenos rendimientos tras seis horas de reacción (Esquema IV.44). Sin embargo, al llevar a cabo la reacción con el aducto *sin*-(+)-**26d** tan solo se pudo conseguir un rendimiento del 42% en el producto *sin*-(+)-**28b**, tras purificación cromatográfica (Esquema IV.44).



Esquema IV.44

IV.2.3.5. Estructura y configuración de los productos 25 y 26

Todos los aductos multicomponente **25** y **26** fueron caracterizados estructuralmente por RMN, HRMS e IR. La asignación completa de todas las señales de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se consiguió mediante la realización de experimentos de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C (HMQC y HMBC). La caracterización del compuesto **26a** por RMN presentó ciertas dificultades muy probablemente como consecuencia de la rotación restringida alrededor del enlace amídico terciario (Esquema IV.45).



Esquema IV.45

Los espectros de ^1H -RMN a temperatura ambiente de las benzamidas **26a**, en cloroformo deuterado, mostraron un conjunto de señales muy anchas, tanto en *sin*-(+)-**26a** como en su epímero *anti*-(+)-**26a**. Además, los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 25°C) presentaban la ausencia significativa de varias señales. Afortunadamente, la multiplicidad de las señales en los espectros de ^1H -RMN de estos isómeros se resolvió a alta temperatura, calentando las muestras hasta 100°C en 1,1,2,2-tetracloroetano como disolvente deuterado.

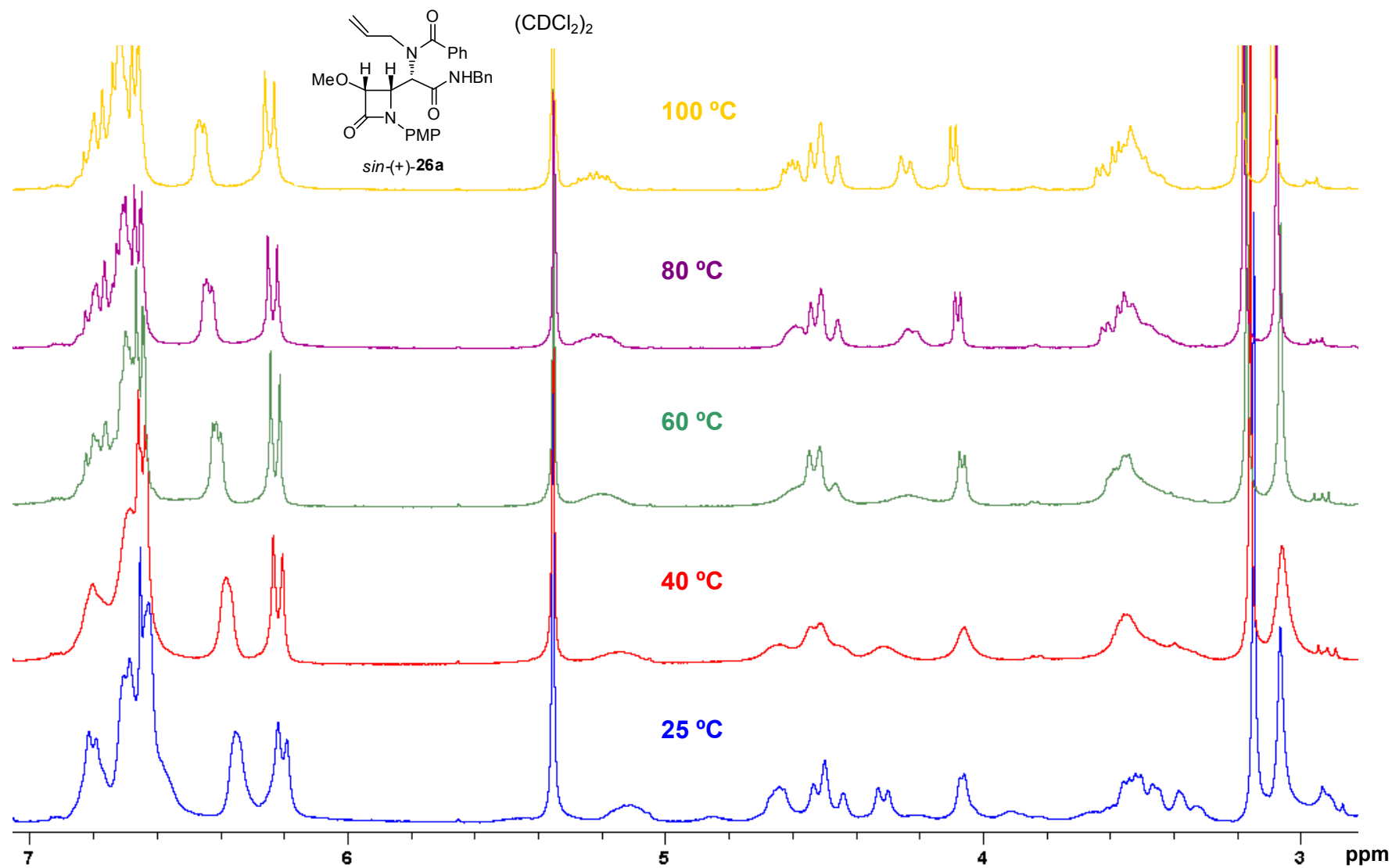


Figura IV.

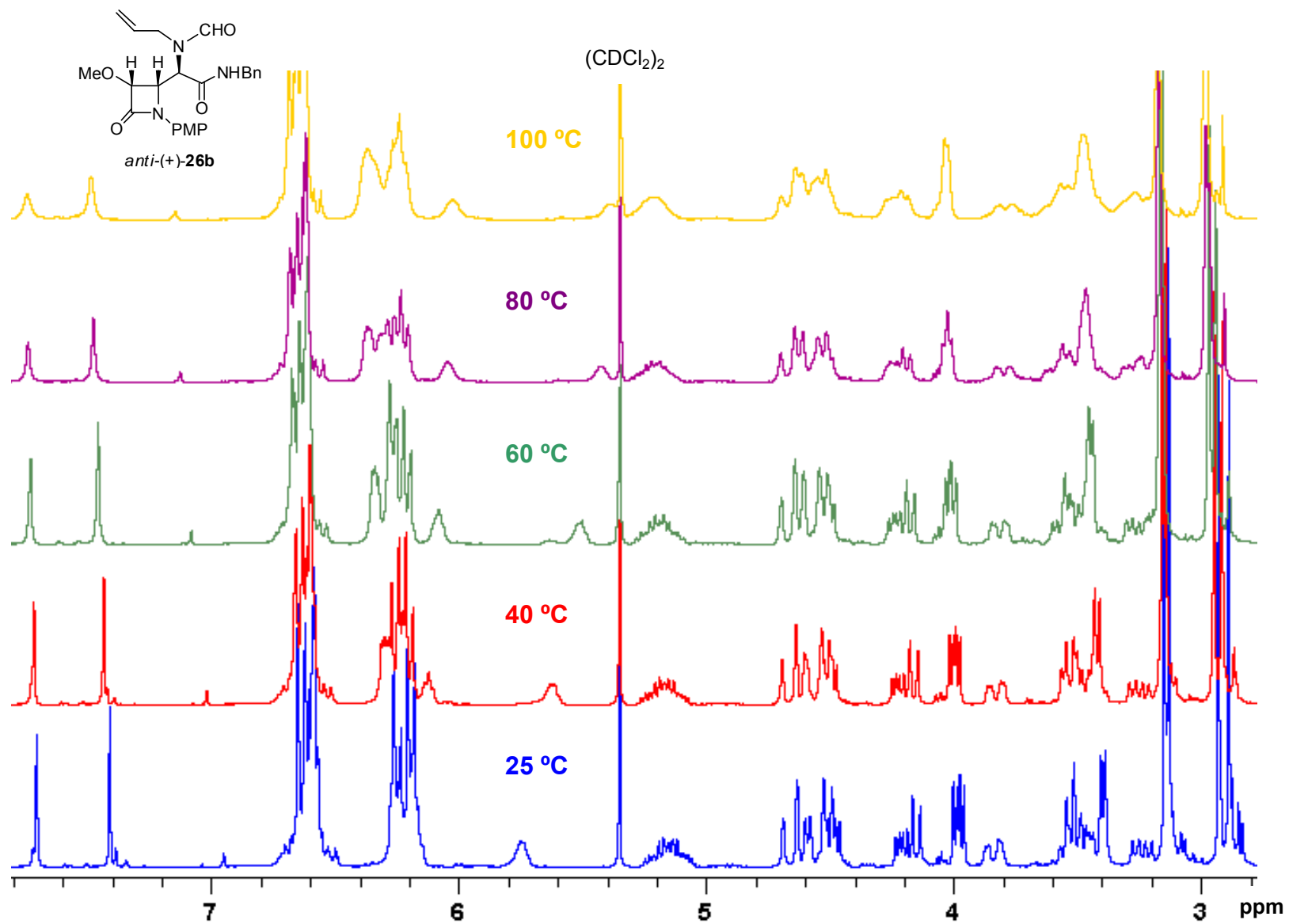


Figura IV.10

A modo de ejemplo, en la Figura IV.9 se representa una superposición de los espectros de ^1H -RMN a diferentes temperaturas para el compuesto *sin*-(+)-**26a**. Los espectros de ^{13}C -RMN registrados a dicha temperatura mostraron la totalidad de las señales, de forma que pudimos caracterizar adecuadamente ambas benzamidas β -lactámicas **26a**.

Por su parte, los espectros de ^1H -RMN registrados a temperatura ambiente en CDCl_3 y $(\text{CDCl}_2)_2$ de cada una de las formamidas β -lactámicas **26b** mostraron dos juegos de señales relativamente resueltos, correspondientes previsiblemente a cada uno de los rotámeros I y II (Esquema IV.45). Sin embargo, el aumento de la temperatura hasta 100°C , como en el caso anterior, no permitió superar la temperatura de coalescencia y entrar en la zona de intercambio rápido (Figura IV.10). Por ello, los isómeros *sin*-(+)-**26b** y *anti*-(+)-**26b** se describen como mezclas de rotámeros a temperatura ambiente. Como podía esperarse, la contribución molar de cada rotámero a 25°C resultó ser dependiente del disolvente utilizado, ya que se modificó sustancialmente al cambiar el disolvente deuterado de cloroformo a 1,1,2,2-tetracloroetano. Afortunadamente, las restantes acetamidas y sus derivados α -sustituidos **26c-m** se caracterizaron fácilmente a temperatura ambiente.

En las reacciones de Passerini y Ugi se produce la creación de un nuevo centro estereogénico en la posición C4'. La determinación de la configuración absoluta de estos aductos multicomponente se ha podido determinar por difracción de rayos X y por experimentos de RMN en condiciones de irradiación NOE.

Por un lado, se cristalizó el aducto Passerini minoritario *anti*-(+)-**25d**, cuya estructura resuelta por rayos X se muestra en la Figura IV.11. Como puede verse, el compuesto presenta configuración *R* en la posición C4' (C5 en el diagrama ORTEP). De esta forma, se estableció dicha configuración para todos los isómeros *anti*-**25** minoritarios, así como la configuración absoluta contraria *S* en dicho centro para los correspondientes epímeros *sin*-**25** mayoritarios.

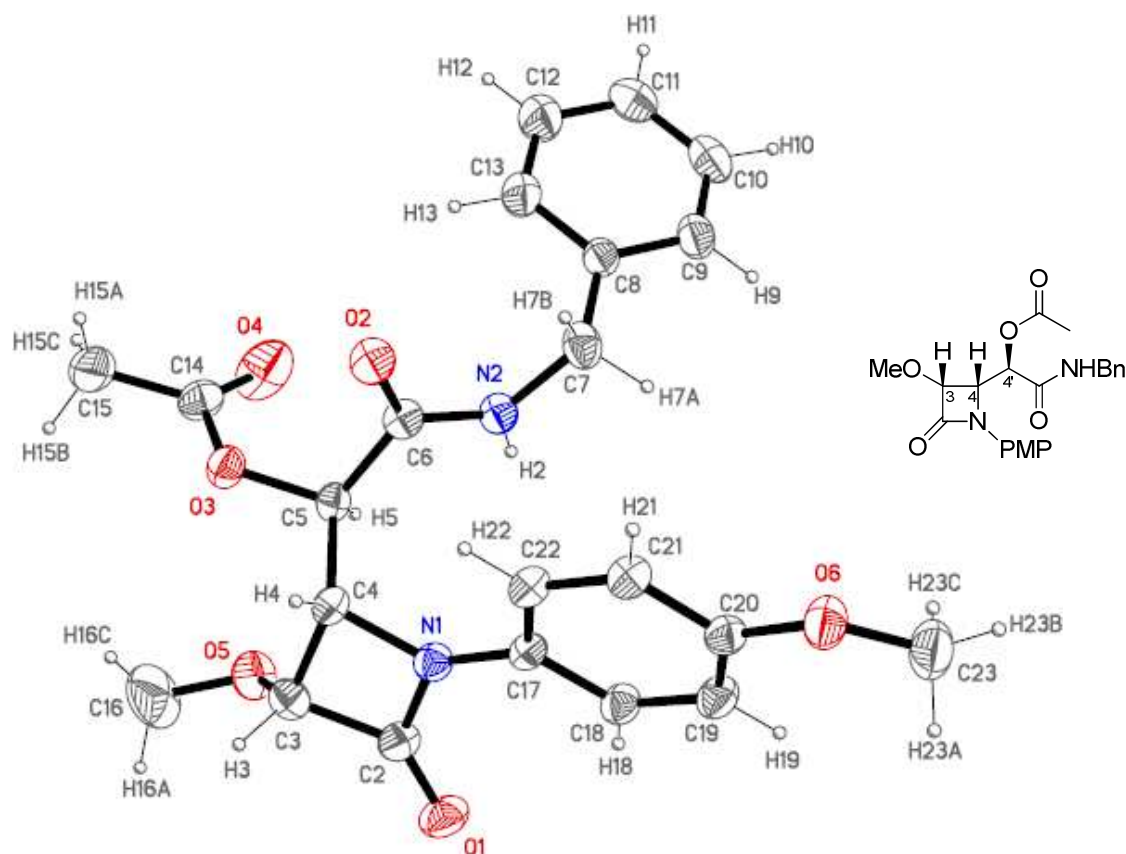
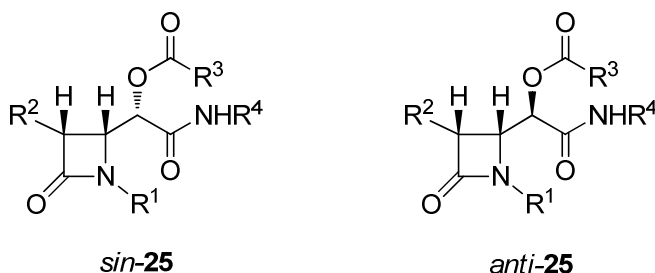
*anti*-(+)-**25d**

Figura IV.11

Adicionalmente, se han intentado correlacionar las características espectroscópicas de los aductos Passerini **25**. En la Tabla IV.9 se han recogido los valores de desplazamiento químico de ^1H y ^{13}C para H4' y C4', respectivamente, así como el valor de las constantes de acoplamiento vecinal entre los protones H3/H4 y H4/H4' para los compuestos **25**. De estos resultados se observa que no existe ningún criterio de correlación entre la constante de acoplamiento vecinal H4/H4' y la configuración de los compuestos **25**, siendo en algunos casos de valor superior en los isómeros *sin* y en otros casos en los isómeros *anti*. Además, mientras que en algunos casos el valor de 3J en ambos isómeros es muy similar, en otros casos pueden diferir significativamente. Esto pone de manifiesto que estos compuestos presentan conformaciones muy variadas debido a los diferentes valores del ángulo de torsión en torno al enlace C4–C4'.

Tabla IV.9. Valores representativos de desplazamiento químico (δ) y constante de acoplamiento vecinal (3J) en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para los compuestos **25** (ppm, Hz)^a



Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	<i>sin</i>				<i>anti</i>			
					δ		3J		δ		3J	
					H4'	C4'	H3-H4	H4-H4'	H4'	C4'	H3-H4	H4-H4'
25a	PMP	MeO	Ph	Bn	5.80	70.4	5.3	3.2	6.10	69.1	5.3	3.4
25b	PMP	PhO	Ph	Bn	5.95	69.8	5.3	2.1	6.29	68.7	5.1	3.2
25c	propargilo	PhO	Ph	Bn	5.81	71.6	5.1	5.1	6.09	69.7	5.0	4.0
25d	PMP	MeO	Me	Bn	5.56	70.5	5.3	4.6	5.78	69.0	5.1	3.8
25e	PMP	MeO	Me	<i>t</i> -Bu	5.39	71.3	5.1	5.1	5.55	69.8	5.4	2.3
25f	alilo	PhO	2-IC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	5.70	71.5	5.1	3.2	5.73	71.3	5.0	4.0
25g	alilo	PhO	CH ₂ Ft	CH ₂ CO ₂ Et	5.64	70.3	5.0	2.3	5.79	69.7	5.0	3.6
25h	PMP	MeO	Me	CH ₂ Ts	5.41	70.3	5.1	5.0	5.66	68.7	5.3	3.3

^a Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento vecinal obtenidos a partir de los espectros de RMN a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C en CDCl₃ como disolvente.

Todos los isómeros *anti-25* presentan un desapantallamiento sistemático de la señal de resonancia del protón H4' con respecto a los isómeros *sin-25*. Por el contrario, el desplazamiento químico de C4' es siempre mayor en los isómeros *sin-25* que en sus epímeros *anti-25*. Este patrón de desplazamiento químico permite dar una mayor coherencia a la asignación de configuraciones de los aductos Passerini establecida por comparación con el acetato minoritario *anti*(+)-**25d** de estructura inequívocamente establecida por difracción de rayos X.

Por su parte, la configuración del nuevo centro estereogénico C4' en los aductos Ugi **26** se ha determinado por correlación con los aductos **27**. La configuración de (–)-**27a** y (+)-**27b**, β-lactamas bicíclicas rígidas, se estableció a partir de sus espectros NOESY-1D. Así, cuando se irradió el protón H3 en el compuesto (–)-**27a** no se observó cambio alguno en la intensidad de la señal de H4'. Tampoco se observó ningún cambio en la intensidad de H3 al irradiar H4'. Esto está

en consonancia con una disposición alejada espacialmente entre H3 y H4' (Figura IV.12). La irradiación de los protones H3 o H4' en el epímero (+)-**27b** sí que provocó un aumento de intensidad en la señal de resonancia de H4' (0.3%) o de H3 (0.4%), respectivamente, lo que nos permitió confirmar que dichos protones se encuentran espacialmente próximos (Figura IV.12). De esta forma pudimos establecer la configuración absoluta *S* para C4' en el compuesto (-)-**27a** y *R* en su epímero (+)-**27b**. Estas configuraciones se han hecho extensivas a los aductos Ugi *sin*-(-)-**26i** y *anti*-(+)-**26i** precursores de (-)-**27a** y (+)-**27b**, respectivamente, puesto que la reacción de metátesis no implica modificación alguna del centro estereogénico C4'. Por lo tanto, las configuraciones de los demás isómeros *sin*-**26** mayoritarios y *anti*-**26** minoritarios serían las mismas.

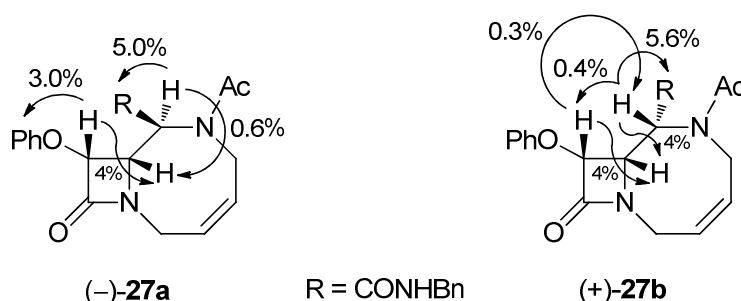
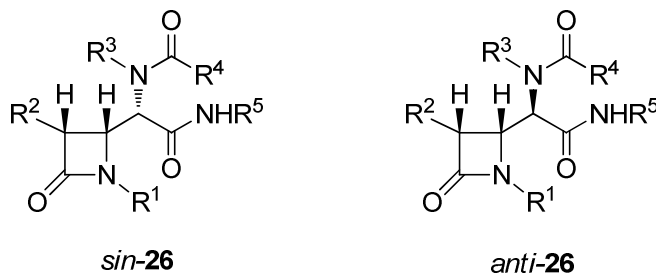


Figura IV.12

De la misma manera que en los aductos Passerini, se han intentado correlacionar los valores de desplazamiento químico de ^1H y ^{13}C para H4' y C4', respectivamente, así como el valor de las constantes de acoplamiento vecinal entre los protones H3/H4 y H4/H4' para los compuestos **26** (Tabla IV.10). Los datos de las benzamidas **26a** y formamidas **26b** se han omitido al no ser estrictamente comparables con el resto de compuestos, ya que sus datos se han obtenido a partir de espectros con diferente disolvente y temperatura (**26a**) o de espectros con mezcla de rotámeros (**26b**). Con estas correlaciones, se pretende aportar algún criterio adicional que corrobore la extensión realizada en la asignación de la configuración *R/S* a C4' a las restantes β-lactamas **26**, a partir de los resultados obtenidos por RMN.

Tabla IV.10. Valores representativos de desplazamiento químico (δ) y constante de acoplamiento vecinal (3J) en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para los compuestos **26** (ppm, Hz)^a

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	<i>sin</i>				<i>anti</i>			
						δ		3J		δ		3J	
						H4'	C4'	H3-H4	H4-H4'	H4'	C4'	H3-H4	H4-H4'
26c	PMP	MeO	alilo	Me	Bn	<i>b</i>	56.1	5.0	— ^c	<i>b</i>	57.3	5.0	— ^c
26d	PMP	MeO	alilo	CH ₂ Br	Bn	5.16	57.9	5.0	9.2	4.80	58.5	5.1	9.2
26e	PMP	MeO	alilo	CH ₂ Ft	Bn	5.12	58.3	5.0	9.1	4.59	59.8	5.0	9.5
26f	PMP	MeO	alilo	Me	<i>t</i> -Bu	5.11	57.9	5.0	8.6	4.93	58.0	4.7	9.2
26g	Bn	MeO	alilo	Me	Bn	5.25	56.5	5.0	10.0	—	—	—	—
26h	PMP	PhO	alilo	Me	Bn	5.34	57.1	4.8	9.6	5.23	58.5	4.5	9.8
26i	alilo	PhO	alilo	Me	Bn	5.53	56.2	4.9	10.0	5.09	58.1	4.7	10.2
26j	alilo	PhO	alilo	CH ₂ Br	Bn	5.42	57.5	5.0	10.1	5.29	58.0	5.0	10.2
26k	PMP	MeO	PMP	Me	Bn	5.21	58.1	5.0	9.8	4.95	56.8	5.0	9.2
26l	alilo	PhO	PMP	Me	Bn	5.71	58.9	4.4	8.9	5.62	57.1	4.8	10.6
26m	alilo	PhO	PMP	CH ₂ Ft	CH ₂ CO ₂ Et	5.64	59.8	5.1	8.6	5.59	57.5	5.0	10.3

^a Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento vecinal obtenidos a partir de los espectros de RMN a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C en CDCl_3 como disolvente. ^b El desplazamiento químico se estableció como un multiplete entre 5.09-5.29 ppm. ^c El valor de la constante de acoplamiento no pudo ser determinado.

Respecto al desplazamiento químico, se observa un desapantallamiento sistemático de la señal de resonancia de H4' en todos los aductos *sin*-**26**. Por el contrario, C4' está apantallado para las *N*-alilamidas *sin*-**26c-j**. Curiosamente, este apantallamiento se invierte en las *N*-(*p*-metoxifenil)amidas **26k-m** posiblemente debido a efectos electrónicos del anillo aromático.

Es importante destacar que los valores de la constante de acoplamiento $^3J_{\text{H4-H4'}}$ son muy similares para ambos isómeros *sin/anti*, y que su valor (8.6-10.6 Hz) está de acuerdo con una disposición antipleriplanar de H4 y H4'. Esto sugiere que los

aductos Ugi **26** son altamente monoconformacionales, con independencia de la configuración del centro estereogénico de la posición C4' (Figura IV.13).

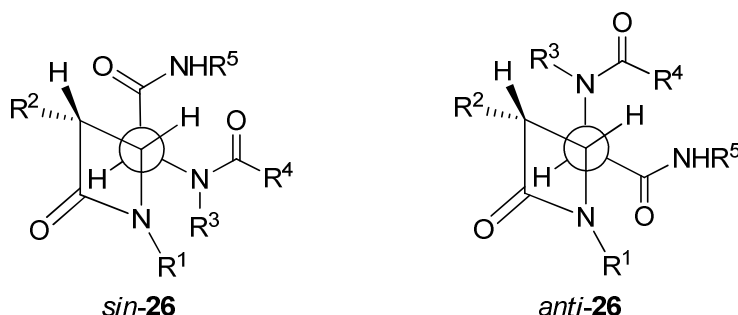


Figura IV.13

Tal y como se ha podido deducir anteriormente, las reacciones multicomponente de Passerini y Ugi transcurren con idéntico curso estereoquímico, dando lugar a los isómeros *sin-25* o *sin-26* como productos mayoritarios. El resultado observado para los aldehídos **2** se puede interpretar según el modelo postulado por Felkin⁴²² y modificado posteriormente por Anh,⁴²³ tal y como se recoge en la Figura IV.14, y es concordante con el resultado obtenido en otras reacciones de adición nucleófila estudiadas con anterioridad por nuestro grupo de trabajo (véase apartado I.4 en Capítulo I).

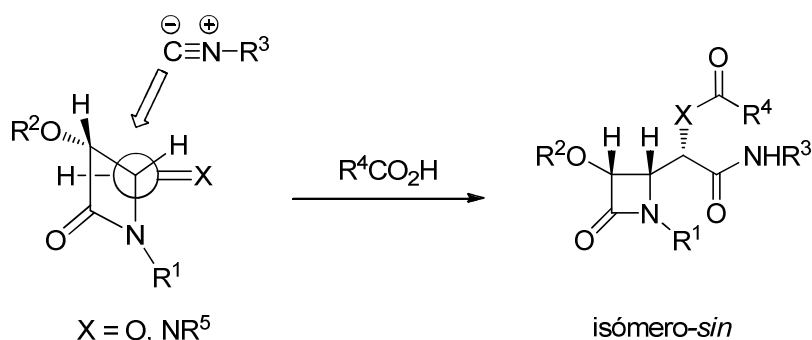


Figura IV.14

En este caso, el sustituyente más voluminoso y electronegativo (el grupo nitrogenado en el anillo de cuatro miembros) debe disponerse de forma perpendicular a los grupos carbonilo e imino. En esta conformación más favorecida, el isonitrilo debe atacar a dichos grupos por la cara menos impedida, explicando de este modo la configuración *sin* preferente de los productos multicomponente **25** y **26**

⁴²² Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199.

⁴²³ Anh, N. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 114.

obtenidos (Figura IV.14). Como se ha comprobado experimentalmente, la sustitución del núcleo de 2-azetidinona en las posiciones N1 y C3 juega un papel importante en el curso estereoquímico de la reacción, incrementándose la selectividad facial con el volumen de los sustituyentes en torno al carbono carbonílico y su naturaleza alifática o aromática.

IV.2.4. Reacciones multicomponente organocatalizadas de carbonil- β -lactamas con isonitrilos

Los α -aminoácidos naturales están entre los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza, siendo esenciales para la vida por formar parte de las proteínas. Junto con los α -aminoácidos, las α -hidroxiamidas y α -aminoamidas son también sustratos muy utilizados para la síntesis de otras estructuras peptídicas y derivados de interés terapéutico. Sin embargo, las α -hidroxi- y α -aminoamidas son también compuestos terapéuticamente importantes por sí mismos. Por ejemplo, el esqueleto de α -aminoamida está presente en moléculas tales como la (*R*)-lacosamida, un conocido agente antiepiléptico (Figura IV.15).⁴²⁴ La unidad estructural de α -hidroxiamida se encuentra presente, por ejemplo, en un inhibidor quiral de la proteasa del VIH representado en la Figura IV.15.⁴²⁵ Éstos son sólo dos ejemplos muy concretos destacados, si bien el rango de actividad biológica de dichos compuestos resulta ser espectacularmente amplio.

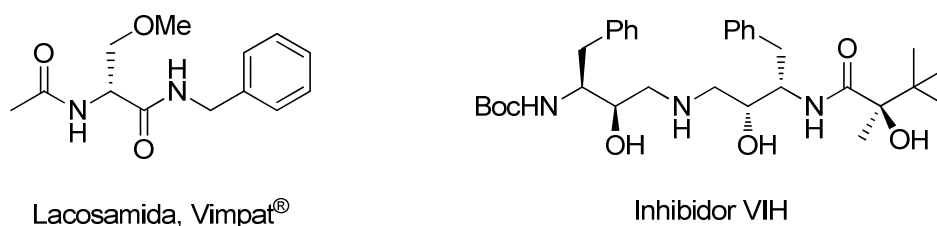


Figura IV.15

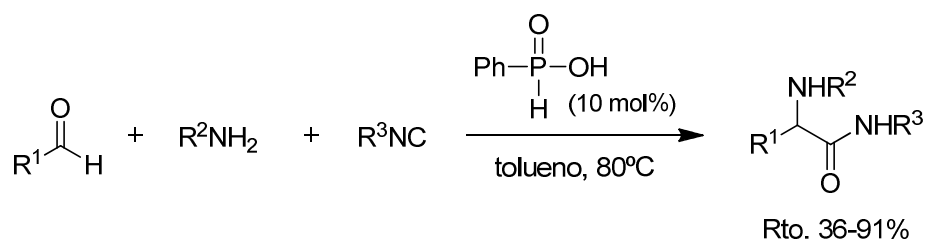
Una vez estudiadas las reacciones de Passerini y Ugi en las que se obtienen los ésteres **25** y amidas **26**, respectivamente, nuestra atención se centró en la preparación multicomponente de los aductos β -lactámicos análogos con los grupos OH y NH libres.

⁴²⁴ Wang, Y.; Wilson, S. M.; Brittain, J.M.; Ripsch, M.S.; Salomé, C.; Park, K. D.; White, W. A.; Khanna, R.; Kohn, H. *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, 2, 317.

⁴²⁵ Ahmad, S.; Ashfaq, A.; Alam, M.; Bisacchi, G. S.; Chen, P.; Cheng, P. T. W.; Geytok, J. A.; Hermsmeier, M. A.; Lin, P.-F.; Lis, K. A.; Merchant, Z.; Mitt, T.; Skoog, M.; Spegel, S. H.; Tino, J. A.; Vite, G. D.; Colonna, R. J.; Zahler, R.; Barrish, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1729.

IV.2.4.1. Reacción de Ugi de tres componentes catalizada por ácido fenilfosfínico en 4-formil- β -lactamas **2**

Aunque el agua es un ácido débil, comparado con los ácidos carboxílicos, existen reacciones de Passerini y Ugi donde actúa como componente ácido de la reacción, si bien se requiere la presencia de ácidos minerales concentrados. En este sentido, List ha descrito una reacción de Ugi de tres componentes con sustratos sencillos catalizada por ácido fenilfosfínico, logrando acceder a las correspondientes α -aminoamidas con buenos rendimientos (Esquema IV.46).⁴²⁶ Hasta donde nosotros sabemos, esta es la única reacción de Ugi organocatalizada descrita hasta el momento.

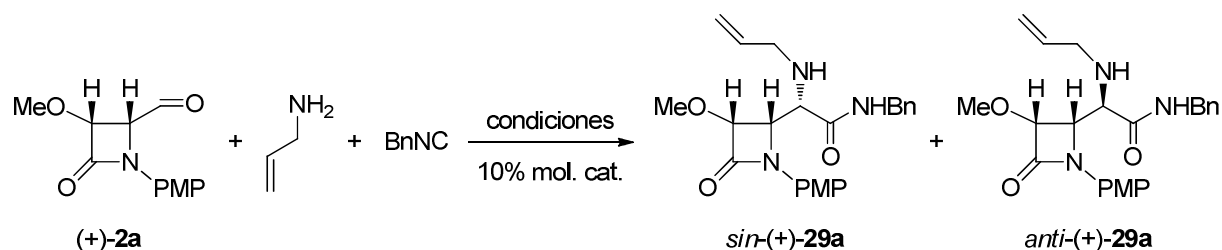


R^1 = Ph, PMP, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-naftilo, CH=CHPh, 3-piridilo, *i*-Pr, Cy, *t*-Bu, *n*-Bu
 R^2 = 2-naftilo, PMP, 4-CF₃C₆H₄, 4-CO₂EtC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 3-piridilo, Bn, Ph₂CH, alilo
 R^3 = *t*-Bu, Bn, Cy, *t*-BuCH₂CMe₂, CH₂CO₂Et, CH₂Ts

Esquema IV.46

Debido a que los intentos previos de desprotección del grupo acilo llevados a cabo en algunos aductos Ugi **26** resultaron infructuosos, decidimos centrar nuestra atención en la síntesis estereocontrolada de α -aminoamidas β -lactámicas **29** mediante reacción de Ugi de tres componentes utilizando 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2**, aminas e isonitrilos. En este proceso, el agua que se desprende en la formación de la imina actuaría como componente ácido de la reacción (el cuarto componente). Desafortunadamente, el agua por sí mismo no es un agente lo suficientemente nucleófilo para promover la reacción de Ugi, tal y como se comprobó en un ensayo en blanco preliminar al llevar a cabo la reacción entre el aldehído (+)-**2a**, alilamina y bencilisonitrilo en diclorometano como disolvente (Tabla IV.11, entrada 1). Por lo tanto, para que la reacción transcurra es necesaria la presencia de un catalizador ácido, en consonancia con los resultados publicados previamente por List.⁴²⁶

⁴²⁶ Pan, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3622.

Tabla IV.11. Reacción de Ugi de tres componentes del 4-oxoazetidin-2-carbaldehído (+)-**2a** con alilamina y bencilisonitrilo^a

Entrada	Condiciones	t (h)	Producto	<i>sin/anti</i> ^b	Rto. (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂ / t.a.	168	imina	—	—
2	<i>p</i> -TsOH / CH ₂ Cl ₂ / t.a.	168	imina	—	—
3	Sc(OTf) ₃ / CH ₂ Cl ₂ / t.a.	168	imina	—	—
4	PhP(OH) ₂ / tolueno / 80°C	28	29a	61 : 39	51 : 32
5	PhP(OH) ₂ / CH ₂ Cl ₂ / t.a.	28	29a	61 : 39	61 : 39

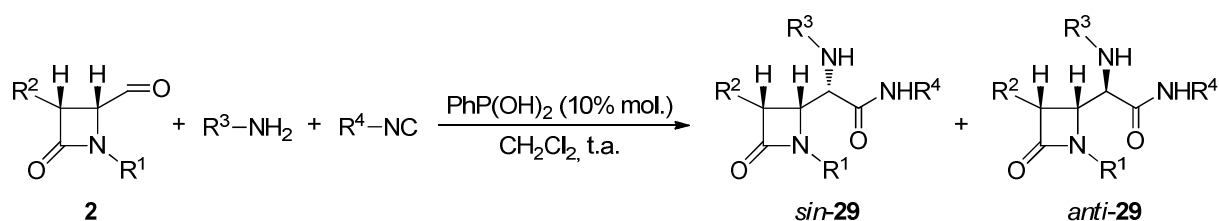
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación (+)-**2a**/alilamina/bencilisonitrilo 1.0:1.1:1.1 mmol. en presencia de un 10% mol. de catalizador ácido. ^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de producto **29a** aislado puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos.

La reacción del aldehído (+)-**2a**, alilamina y bencilisonitrilo, en presencia de un 10% mol. de un ácido de Brönsted (ácido *p*-toluenosulfónico) o un ácido de Lewis (triflato de escandio) no dio lugar a las α -aminoamidas deseadas **29a** (Tabla IV.11, entradas 2 y 3). Afortunadamente, cuando se utilizó ácido fenilfosfínico como catalizador en tolueno a 80°C (condiciones descritas por List) se obtuvo satisfactoriamente el compuesto **29a** esperado con buen rendimiento (83%) (Tabla IV.11, entrada 4). De esta forma, se comprobó que el ácido fenilfosfínico es el mejor catalizador ácido para llevar a cabo la U3CR. Cuando este mismo catalizador se ensayó en diclorometano a temperatura ambiente, la reacción transcurrió más limpiamente que en tolueno, obteniéndose las correspondientes α -aminoamidas **29a** con rendimiento cuantitativo (Tabla IV.11, entrada 5). El producto de reacción se aisló como una mezcla de isómeros *sin/anti* epímeros en la posición C4' con moderada diastereoselectividad (61:39). Estas últimas condiciones de reacción se seleccionaron como óptimas para el proceso, puesto que son más suaves, transcurren con mayor rendimiento y presentan idéntica diastereoselectividad.

A continuación, nuestro siguiente objetivo fue estudiar el alcance de la reacción variando los sustituyentes del anillo β -lactámico, amina e isonitrilo. En la Tabla IV.12 se recogen los resultados obtenidos más representativos.

La reacción del aldehído β -lactámico (+)-**2a**, alilamina y *tert*-butilisonitrilo, en presencia de ácido fenilfosfínico (10% mol.), permitió obtener los productos **29b** con una diastereoselectividad muy similar al caso anterior (63:37) y excelente rendimiento (92%) (Tabla IV.12, entrada 1). Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando el aldehído (–)-**2d** que presenta un grupo alilo en la posición N1 del anillo β -lactámico y el sustituyente fenoxilo en C3, dio lugar al compuesto **29c** (66%) con un incremento en la diastereoselectividad del proceso (72:28) (Tabla IV.12, entrada 2). Del mismo modo, la sustitución de alilamina por *p*-anisidina proporcionó los productos **29d** y **29e** con resultados comparables en términos de rendimiento (92% y 74%) y selectividad (70:30 y 64:36), con independencia del isonitrilo utilizado (Tabla IV.12, entradas 3 y 4). Desafortunadamente, las α -(*p*-metoxifenil)aminoamidas **29e** se aislaron como una mezcla inseparable de isómeros *sin/anti*.

Tabla IV.12. Reacción de Ugi de tres componentes de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2**, aminas e isonitrilos organocatalizada por ácido fenilfosfínico^a



Entrada	Aldehído	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t (h)	Producto	<i>sin/anti</i> ^b	Rto. (%) ^c
1	(+)- 2a	PMP	MeO	alilo	<i>t</i> -Bu	48	29b	63 : 37	58 : 34
2	(–)- 2d	alilo	PhO	alilo	Bn	39	29c	72 : 28	48 : 18
3	(+)- 2b	PMP	PhO	PMP	Bn	16	29d	70 : 30	64 : 28
4	(+)- 2a	PMP	MeO	PMP	<i>t</i> -Bu	18	29e	64 : 36	74 ^d
5	(–)- 2d	alilo	PhO	4-NO ₂ C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	22	29f	68 : 32	46 : 21
6	(–)- 2f	Bn	Ft	CH ₂ CO ₂ Me ^e	<i>t</i> -Bu	24	29g	70 : 30	74 ^d

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación aldehído/amina/isonitrilo 1.0:1.1:1.1 mmol.

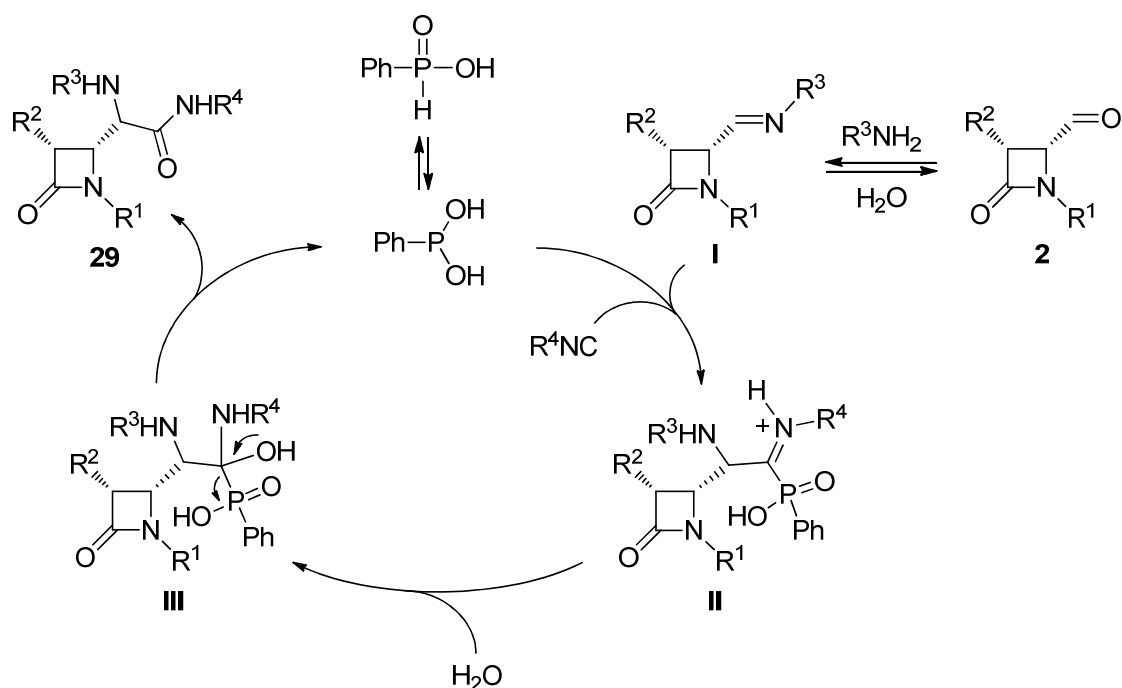
^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **29** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d Rendimiento de la mezcla inseparable de isómeros. ^e La reacción se llevó a cabo liberando *in situ* la amina a partir del correspondiente clorhidrato con trietilamina.

Interesados por conocer la influencia del sustituyente en el anillo aromático de la amina utilizada, el siguiente paso fue estudiar la reacción multicomponente con una amina desactivada. La reacción del aldehído (–)-**2d** con *tert*-butilisonitrilo y *p*-nitroanilina transcurrió limpiamente, dando lugar a los aductos Ugi esperados **29f** con una relación *sin/anti* moderada (68:32) y buen rendimiento (67%) (Tabla IV.12, entrada 5). A la vista de estos resultados, puede afirmarse que la reacción multicomponente se puede llevar a cabo tanto con aminas alifáticas como con aminas aromáticas.

Por último, se llevó a cabo un ensayo con glicinato de metilo como extensión de la metodología a otras aminas alifáticas. La reacción del aldehído (–)-**2f**, que presenta un sustituyente nitrogenado en C3 y un grupo bencilo en la posición nitrogenada del anillo de 2-azetidinona, con *tert*-butilisonitrilo y glicinato de metilo en presencia de ácido fenilfosfínico (10% mol.) dio lugar a los compuestos **29g** con elevado rendimiento (74%), si bien sus correspondientes isómeros *sin/anti* no se pudieron separar cromatográficamente (Tabla IV.12, entrada 6). Los niveles aceptables de diastereoselectividad conseguidos al utilizar aldehídos C3-fenoxisustituídos se mantienen para el caso de este nuevo aldehído (–)-**2f**, que presenta un sustituyente ftalimido en dicha posición.

Por lo tanto, la U3CR organocatalizada de los 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2** con aminas e isonitrilos transcurre con éxito, y en condiciones suaves, utilizando cantidades catalíticas de ácido fenilfosfínico (10% mol.). Respecto a los tiempos de reacción, la conversión total de la reacción tiene lugar entre 18-48h, por lo que el proceso con agua es relativamente más lento que el estudiado en presencia de ácido carboxílico. La reacción multicomponente desarrollada admite un rango variado de sustituyentes en todos los reactivos, obteniendo los productos con diastereoselectividades de moderadas a buenas. Las relaciones *sin/anti* obtenidas resultaron ser bastante comparables a las observadas en la reacción de cuatro componentes de Ugi estudiada con anterioridad. Además, es importante destacar que este proceso constituye el primer ejemplo de reacción de Ugi organocatalizada asimétrica en su variante diastereoselectiva.

Para este proceso se propone el mecanismo indicado en el Esquema IV.47, similar al postulado por List para otros aldehídos diferentes.⁴²⁶ El papel del ácido fenilfosfínico como catalizador en el proceso es clave y puede deberse a su capacidad para actuar simultáneamente como ácido de Brønsted y como base de Lewis, debido al equilibrio tautomérico que presenta, requisitos indispensables para catalizar la reacción multicomponente. El ciclo catalítico se iniciaría con la protonación de la imina **I** generada *in situ* por condensación del aldehído β-lactámico **2** y la correspondiente amina. Seguidamente, el ión nitrilio resultante de la adición nucleófila por parte del isonitrilo a la imina, sería atrapado por el anión fosfinato para dar lugar al intermedio de tipo iminio **II**. Finalmente, la molécula de agua desprendida al formarse la imina inicial, se adicionaría al carbono imínico de **II** para dar lugar a una nueva especie intermedia **III** que se fragmentaría irreversiblemente, obteniendo las α-aminoamidas-β-lactámicas **29** con regeneración del catalizador.



Esquema IV.47

Como se deduce del curso de reacción, el agua juega un papel crucial en la reacción multicomponente, actuando como componente ácido interno. Este hecho se corroboró al llevar a cabo la reacción partiendo de la correspondiente imina β-lactámica **I** preformada, adicionando posteriormente el isonitrilo y ácido fenilfosfínico como catalizador. Obviamente, la reacción no evolucionó hacia los productos deseados. Sin embargo, cuando se adicionó la cantidad adecuada de

agua, la imina β -lactámica **1** evolucionó favorablemente hacia las α -aminoamidas esperadas **29**. A pesar de que el proceso neto es una reacción de tres componentes (aldehído, amina, isonitrilo), el agua actúa como un auténtico cuarto componente ácido de manera interna, jugando el mismo papel que el ácido carboxílico en la U4CR.

Todos los productos de reacción se caracterizaron adecuadamente por las técnicas habituales. De nuevo, el isómero *sin* fue el producto mayoritario de la reacción en todos los casos, de acuerdo con el modelo de Felkin-Anh propuesto anteriormente para las reacciones de Passerini y Ugi (Figura IV.14). Sin embargo, en este punto, no fue posible la determinación de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado en posición C4'. Como se verá más adelante, la configuración de los productos **29** se dedujo posteriormente por correlación con los productos de ciclación posterior y cuya síntesis se aborda en el apartado IV.2.5.1. de la presente Memoria.

IV.2.4.2. Reacción de Passerini de tres componentes catalizada por ácido fenilfosfínico en 4-formil- β -lactamas **2** y azetidín-2,3-dionas **1**

Debido a los buenos resultados obtenidos en la reacción de Ugi de tres componentes organocatalizada por ácido fenilfosfínico, decidimos estudiar el proceso análogo de la reacción de tipo Passerini. De hecho, hasta donde nosotros sabemos, todavía no se ha descrito ninguna reacción de Passerini diastereoselectiva organocatalizada.⁴²⁷

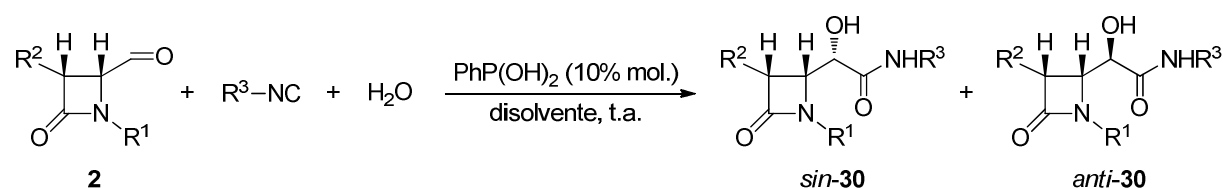
Mientras que en la reacción de Ugi la molécula de agua se genera *in situ* por condensación entre el aldehído y la amina, en el caso de la versión Passerini, la reacción necesitaría un aporte externo de agua. Teniendo esto en cuenta, el primer ensayo lo llevamos a cabo utilizando el aldehído (+)-**2a**, *tert*-butilisonitrilo, agua en cantidad estequiométrica y ácido fenilfosfínico como catalizador (10% mol.), en diclorometano a temperatura ambiente. Afortunadamente, las correspondientes α -hidroxiamidas **30a** se obtuvieron limpiamente con rendimiento cuantitativo (Tabla IV.13, entrada 1). Como en caso anteriores, se obtuvo una mezcla de isómeros

⁴²⁷ Recientemente se ha descrito el único ejemplo conocido de reacción de Passerini organocatalizada, utilizando agua como componente ácido de la reacción y ácido difenilborónico como organocatalizador: Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2557.

sin/anti epímeros en la posición C4' en relación 60:40. Ambos isómeros se pudieron aislar tras purificación por cromatografía en columna.

Animados por este resultado, nos pareció muy conveniente estudiar la reacción multicomponente en medio acuoso con el fin de minimizar la cantidad de disolvente orgánico utilizado. De esta forma, llevamos a cabo la misma reacción en mezclas de THF/agua y acetonitrilo/agua (1:1). De nuevo, se observó la formación de los aductos **29a**, si bien se aislaron con un rendimiento considerablemente inferior (64% y 67%, respectivamente) (Tabla IV.13, entradas 2 y 3). En estos casos, la reacción transcurrió más lentamente que en diclorometano, observándose, además, un ligero descenso de la relación *sin/anti* para el caso particular de la mezcla acetonitrilo/agua.

Tabla IV.13. Reacción de Passerini de tres componentes de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2**, isonitrilos y agua organocatalizada por ácido fenilfosfínico^a



Ent.	Aldehído	R ¹	R ²	R ³	disolvente	t (h)	Producto	<i>sin/anti</i> ^b	Rto. (%) ^c
1	(+)- 2a	PMP	MeO	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	21	30a	60 : 40	60 : 40
2	(+)- 2a	PMP	MeO	<i>t</i> -Bu	THF / H ₂ O ^d	48	30a	60 : 40	38 : 26
3	(+)- 2a	PMP	MeO	<i>t</i> -Bu	MeCN / H ₂ O ^d	32	30a	55 : 45	37 : 30
4	(+)- 2a	PMP	MeO	Bn	CH ₂ Cl ₂	20	30b	60 : 40	53 : 35
5	(+)- 2b	PMP	PhO	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	19	30c	65 : 35	59 : 32
6	(+)- 2c	propargilo	PhO	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	20	30d	70 : 30	67 : 29
7	(-)- 2f	Bn	Ft	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	21	30e	55 : 45	37 : 31

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación aldehído/isonitrilo/agua 1.0:1.1:1.1 mmol.

^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **30** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d La reacción se llevó a cabo utilizando una mezcla del disolvente orgánico y agua en proporción 1:1.

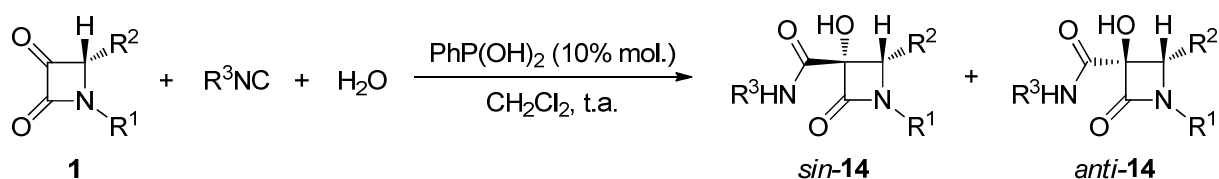
La reacción del aldehído (+)-**2a** con agua y bencilisonitrilo transcurrió también limpiamente, aislándose las α -hidroxiamidas **30b** con excelente rendimiento (88%) e idéntica diastereoselectividad a la observada con *tert*-butilisonitrilo (60:40) (Tabla IV.13, entrada 4).

Como en reacciones similares anteriormente estudiadas, se pudo comprobar que la diastereoselectividad de la reacción depende exclusivamente de los sustituyentes R¹ y R² alojados en el anillo β -lactámico. Así, cuando se reemplaza el grupo metoxilo por fenoxilo en la posición C3 del anillo de β -lactama se observó un ligero aumento de la relación *sin/anti* (Tabla IV.13, entrada 5). La mayor diastereoselectividad obtenida (70:30) se observó al utilizar el aldehído (+)-**2c** que presenta un grupo alifático en la posición nitrogenada del anillo β -lactámico, junto con el sustituyente fenoxilo en C3 (Tabla IV.13, entrada 6). Lamentablemente, la utilización del sustrato (-)-**2f**, que presenta un sustituyente ftalimido nitrogenado en la posición C3 dio lugar al compuesto **30e** con una baja diastereoselectividad (Tabla IV.13, entrada 7).

De los resultados obtenidos se deduce que el ácido fenilfosfínico cataliza eficazmente la reacción de Passerini con agua como componente ácido, obteniéndose los compuestos **30** con rendimientos buenos o excelentes (64-100%) en todos los casos y moderada diastereoselectividad (55:45 - 70:30).

A continuación, decidimos estudiar la P3CR organocatalizada en las azetidín-2,3-dionas **1**, ya que nos permitiría acceder a nuevas β -lactamas 3-hidroxi-3-carbamoil-sustituídas de estructura **14**. La reacción de la cetona (+)-**1a**, bencilisonitrilo y agua, en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenilfosfínico (10% mol.), dio lugar al aducto *sin*-(-)-**14a** de manera totalmente diastereoselectiva y con elevado rendimiento (78%) (Tabla IV.14, entrada 1). Esta β -lactama 3-hidroxi-3-sustituída ya había sido obtenida previamente como producto de desprotección del bromoéster *sin*-(+)-**13o** durante la cromatografía en columna (véase Esquema 30 en el apartado IV.2.1.1). Los espectros de ¹H-RMN del compuesto *sin*-(-)-**14a** en ambos casos resultaron coincidentes, lo que nos sirvió también como criterio estereoquímico para corroborar que el isómero *sin* es, de nuevo, el producto mayoritario de esta reacción multicomponente.

Tabla IV.14. Reacción de Passerini de tres componentes de azetidin-2,3-dionas **1**, isonitrilos y agua organocatalizada por ácido fenilfosfínico^a



Entrada	Cetona	R ¹	R ²	R ³	t (h)	Producto	sin/anti ^b	Rto. (%) ^c
1	(+)- 1a	PMP	Diox	Bn	45	14a	100 : 0	78
2	(-)- 1b	Bn	Diox	Bn	27	14b	100 : 0	80
3	(+)- 1a	PMP	Diox	<i>t</i> -Bu	48	14c	100 : 0	48
4	(-)- 1d	alilo	Diox	<i>t</i> -Bu	23	14d	100 : 0	71
5	(+)- 1a	PMP	Diox	CH ₂ CO ₂ Et	72	14e	100 : 0	45
6	(±)- 1e	PMP	<i>p</i> -tolilo	Bn	46	14f	58 : 42	56 : 41

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación cetona/isonitrilo/agua 1.0:1.1:1.1 mmol.

^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **14** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos.

De forma análoga, la reacción multicomponente con la *N*-bencil azetidin-2,3-diona (–)-**1b**, bencilisonitrilo y agua, en las condiciones indicadas, permitió obtener el compuesto **14b** con elevado rendimiento (80%) y diastereoselectividad total (Tabla IV.14, entrada 2).

Por su parte, cuando se llevó a cabo la reacción de las cetonas (+)-**1a** y (–)-**1d** con *tert*-butylisonitrilo y agua se obtuvieron las correspondientes β-lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas *sin*-(–)-**14c** y *sin*-(–)-**14d** diastereoméricamente puras (Tabla IV.14, entradas 3 y 4). La α-hidroxiamida *N*-alil-sustituida *sin*-(–)-**14d** se obtuvo con buen rendimiento (71%), mientras que la β-lactama 3-hidroxi-3-sustituida *sin*-(–)-**14c** se aisló con rendimiento moderado (48%), tras purificación por cromatografía en columna.

Seguidamente, se realizó un ensayo adicional sobre la cetona (+)-**1a** utilizando isocianoacetato de etilo. En este caso, la reacción no evolucionó tan limpiamente como en los casos anteriores y necesitó tres días para alcanzar la

conversión total de la cetona de partida. Además, el compuesto *sin*-(+)-**14e** se aisló con sólo un 45% de rendimiento (Tabla IV.14, entrada 5). Probablemente, la utilización de este isonitrilo, funcionalizado con un grupo éster, y la presencia de un grupo hidroxilo libre en el producto final, pudieron ser la causa de varias reacciones colaterales. Sin embargo, no pudo detectarse ni aislarse del crudo de reacción ningún producto secundario.

Como en reacciones anteriores, el control total de la diastereoselectividad de la reacción se debe al grupo ubicado en la posición C4 del anillo β -lactámico. De hecho, cuando el grupo dioxolanilo en C4 se reemplazó por un resto *p*-tolilo se obtuvo el correspondiente producto de reacción **14f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 58:42 (Tabla IV.14, entrada 6). Este resultado ya había sido observado en la reacción de Passerini de estos mismos sustratos **1** con ácidos carboxílicos. Por lo tanto, se vuelve a poner de manifiesto la necesidad de un grupo lo suficientemente voluminoso, como el grupo dioxolanilo, para controlar eficazmente la diastereoselectividad de la reacción.

Respecto a los tiempos de reacción, se observó claramente que las azetidin-2,3-dionas N-alifáticas reaccionaron más rápidamente que sus análogas N-(*p*-metoxifenil)-sustituidas, necesitando éstas dos días para alcanzar la conversión total.

De los resultados obtenidos, podemos concluir que la P3CR con agua, en su versión organocatalizada y diastereoselectiva, se extiende también a la utilización de azetidin-2,3-dionas **1** como sustratos de partida. El proceso es compatible con la presencia de sustituyentes variados en las posiciones C3 y N1 del anillo β -lactámico. Además, este estudio constituye el primer ejemplo descrito de reacción de Passerini organocatalizada en cetonas.

Los α -hidroxiamidas β -lactámicas sintetizadas **30** y **14** se caracterizaron estructuralmente mediante las técnicas habituales. Se admitió una configuración absoluta *S* para los derivados **14** por analogía con los correspondientes sustratos Passerini O-acilados **13**. Para los aductos **30** se admite que el isómero *sin* es el producto mayoritario en base al modelo de Felkin-Ahn (Figura IV.14). Sin embargo, al igual que en el caso de las α -aminoamidas **29**, la estereoquímica de los productos **30** se deducirá posteriormente a través de reacciones de derivatización.

IV.2.5. Reacciones de apertura-expansión del anillo de 2-azetidinona en aductos Ugi 29 y Passerini 30

Las 2-pirrolidinonas altamente funcionalizadas, como la lactacistina, exhiben una potente y selectiva actividad para la inhibición enzimática, y además presentan prometedoras aplicaciones en el desarrollo de agentes terapéuticos contra determinadas infecciones parasitarias (Figura IV.16).⁴²⁸ Por otro lado, la estructura de 2-pirrolidinona (o γ -lactama) aparece con frecuencia a lo largo de la ruta sintética propuesta para diversos productos naturales. En los años 70 se desarrolló el primer fármaco con estructura de γ -lactama, el piracetam, que se utilizó en la mejora de funciones del sistema cognitivo tales como el aprendizaje y la memoria (Figura IV.16). Por otra parte, el anillo de γ -lactona, análogo oxigenado de las 2-pirrolidinonas, está ampliamente distribuido en la naturaleza en productos tales como el ácido lycopérdico (Figura IV.16).⁴²⁹ Esta unidad estructural también forma parte de medicamentos sintéticos como por ejemplo el agente diurético espironolactona (Figura IV.16). En los últimos años, se han invertido grandes esfuerzos en la síntesis total de productos naturales conteniendo estos sistemas heterocíclicos o en el desarrollo de nuevos derivados más eficaces y con mejores propiedades farmacológicas.

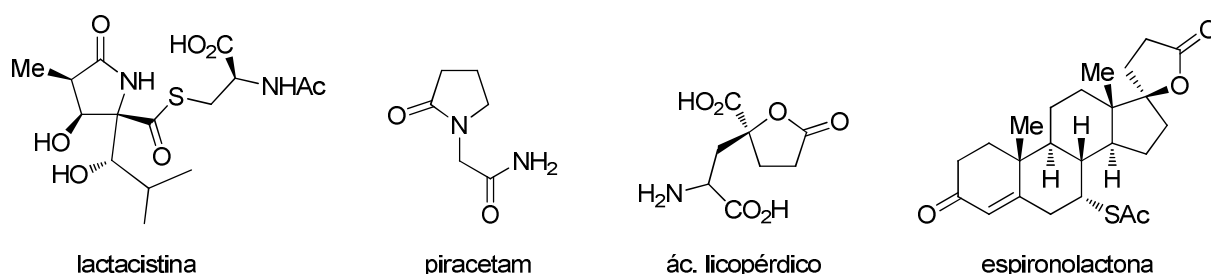


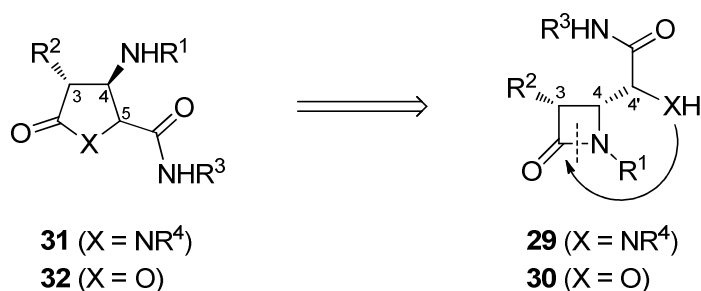
Figura IV.16

La experiencia acumulada por nuestro grupo de investigación en procesos de expansión del anillo de 2-azetidinona (véase apartado I.3 en Capítulo I), indicaba que las α -aminoamidas β -lactámicas **29** y las α -hidroxiamidas β -lactámicas **30** podrían ser sustratos adecuados para la preparación de γ -lactamas y γ -lactonas, respectivamente, por apertura del enlace N1–C2 del núcleo de 2-azetidinona,

⁴²⁸ (a) Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2760. (b) Crane, S. N.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1395. (c) Corey, E. J.; Li, W.-D.; Nagamitsu, T.; Fenteany, G. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3305.

⁴²⁹ Cohen, J. L.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9240.

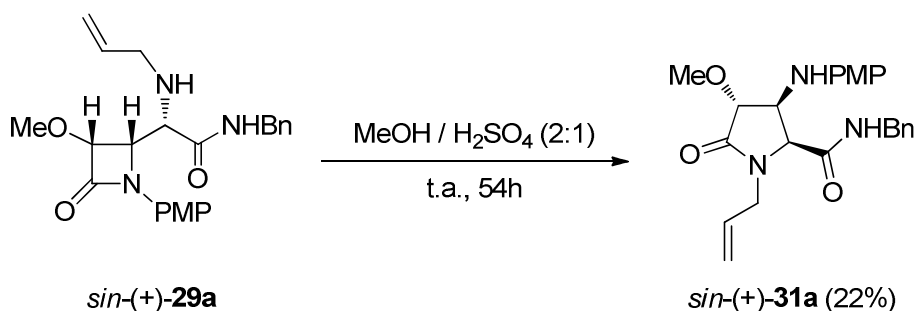
seguida de expansión de anillo por ataque nucleófilo del grupo amino o hidroxilo en posición C4' al carbono amídico C2 (Esquema IV.48). Teniendo esto en cuenta, se decidió explorar la posible expansión del núcleo de 2-azetidinona a las estructuras de 2-pirrolidinona **31** y γ -butirolactona **32**, como una nueva aportación a la estrategia del sintón β -lactámico. Además, las estructuras heterocíclicas de cinco miembros generadas pueden ser muy interesantes desde el punto de vista biológico por contener una agrupación amida en C5. De esta forma, podrían ser utilizadas en la preparación de péptidos y peptidomiméticos conformacionalmente restringidos.



Esquema IV.48

IV.2.5.1. Síntesis de γ -lactamas **31** a partir de α -aminoamidas β -lactámicas **29**

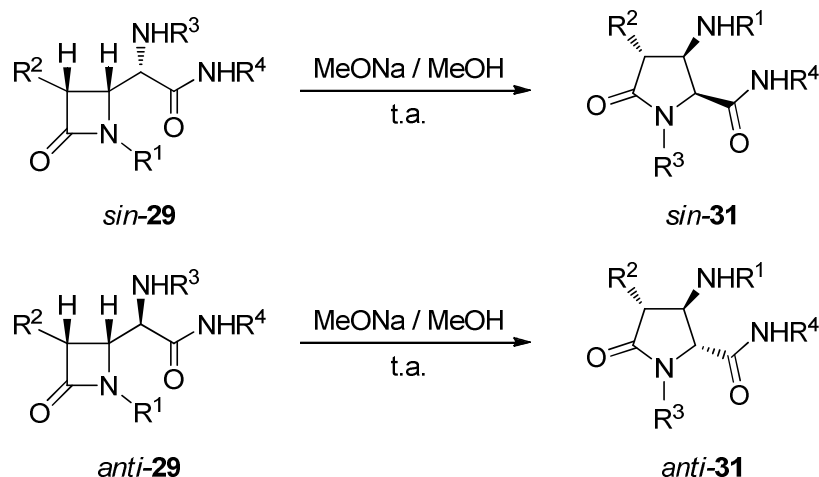
La reacción de apertura de anillo y posterior expansión puede producirse en medio ácido o básico. En primer lugar, se llevó a cabo la expansión del sustrato *sin*-(+)-**29a** en medio ácido, utilizando como disolvente una mezcla de metanol y ácido sulfúrico, obteniendo la 2-pirrolidinona deseada *sin*-(+)-**31a** con bajo rendimiento (22%) (Esquema IV.49).



Esquema IV.49

Con el fin de mejorar el rendimiento, decidimos llevar a cabo la reacción del isómero *sin*-(+)-**29a** en medio básico, utilizando cantidad estequiométrica de metóxido sódico y metanol como disolvente. A diferencia del caso anterior, en medio ácido, el compuesto *sin*-(+)-**31a** se obtuvo con elevado rendimiento (84%) tras la etapa de purificación cromatográfica (Tabla IV.15, entrada 1). Es importante destacar que el compuesto *sin*-(+)-**31a** se obtuvo de forma exclusiva, sin detectarse epimerización de la posición α al grupo amida. Seguidamente, se ensayó la reacción con el isómero *anti*-(+)-**29a** en las mismas condiciones, que transcurrió de manera análoga a la de su epímero, si bien en este caso el rendimiento obtenido fue menor (60%) (Tabla IV.15, entrada 2).

Tabla IV.15. Síntesis de γ -lactamas **31** por reacción de expansión de aductos Ugi **29** en medio básico^a



Ent.	Reactivo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t (h)	Producto	Rto. (%) ^b
1	<i>sin</i> -(+)- 29a	PMP	MeO	alilo	Bn	10	<i>sin</i> -(+)- 31a	84
2	<i>anti</i> -(+)- 29a	PMP	MeO	alilo	Bn	10	<i>anti</i> -(+)- 31a	60
3	<i>sin</i> -(+)- 29b	PMP	MeO	alilo	<i>t</i> -Bu	23	<i>sin</i> -(+)- 31b	82
4	<i>anti</i> -(+)- 29b	PMP	MeO	alilo	<i>t</i> -Bu	23	<i>anti</i> -(+)- 31b	71
5	<i>sin</i> -(+)- 29c	alilo	PhO	alilo	Bn	24	<i>sin</i> -(+)- 31c	81
6	<i>anti</i> -(+)- 29c	alilo	PhO	alilo	Bn	24	<i>anti</i> -(+)- 31c	76
7 ^c	29e^d	PMP	MeO	PMP	<i>t</i> -Bu	17	<i>sin</i> -(+)- 31d / <i>anti</i> -(+)- 31d	51 : 28
8 ^c	<i>sin</i> -(+)- 29f	alilo	PhO	4-NO ₂ C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	24	<i>sin</i> -(+)- 31e	45

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación sustrato/MeONa 1:1 mmol. ^b Rendimiento de productos **31** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^c La reacción se llevó a cabo a 35°C. ^d Se utilizó como material de partida una mezcla inseparable de isómeros *sin/anti* en proporción 64:36.

El proceso de expansión de anillo resultó ser general para otros aductos Ugi diferentemente sustituidos. Así, ambos isómeros de la α -aminoamida **29b**, la cual presenta un grupo *terc*-butilcarbamoilo en la posición C4', se transformaron en las correspondientes γ -lactamas *sin*-(+)-**31b** y *anti*-(-)-**31b** con buenos rendimientos (82% y 71%, respectivamente) (Tabla IV.15, entradas 3 y 4).

Estos cuatro ejemplos se llevaron a cabo partiendo de β -lactamas con el sustituyente aromático *p*-metoxifenilo en la posición N1 del anillo. Es bien conocido que este tipo de β -lactamas experimentan la apertura de anillo muy fácilmente, debido a la estabilización por resonancia del anión nitrogenado que actúa como grupo saliente. Continuando con el estudio del alcance de la reacción, pensamos que podría ser muy interesante llevar a cabo el proceso de expansión en el sustrato *sin*-(+)-**29c** que posee un grupo alilo en posición N1. De nuevo, la reacción transcurrió limpiamente dando lugar a la γ -lactama esperada *sin*-(+)-**31c** con muy buen rendimiento (81%). La reacción de expansión de su epímero *anti*-(+)-**29c** permitió obtener la γ -lactama *anti*-(+)-**31c** con un rendimiento del 76% (Tabla IV.15, entradas 5 y 6). Los tiempos de reacción en este caso fueron más largos que los observados para las α -aminoamidas N-aromáticas **29a**. En buena lógica, la expansión de las *N*-alil- β -lactamas **29c** debe transcurrir más lentamente, puesto que no existe estabilización por resonancia de la carga negativa del átomo de nitrógeno con el grupo alifático. Aún así, estos resultados ponen de manifiesto que el proceso de expansión es general para las β -lactamas **29** de partida tanto N-alifáticas como N-aromáticas.

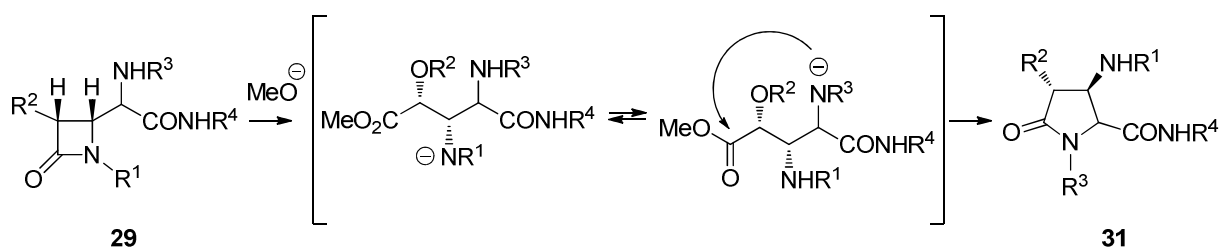
A continuación, decidimos estudiar la influencia de la naturaleza del sustituyente nitrogenado en la posición C4'.⁴³⁰ La reacción de la mezcla inseparable de isómeros **29e** (*sin/anti* 64:36), que posee un grupo aromático *p*-metoxifenilamino en la posición C4', en presencia de metóxido sódico en metanol, dio lugar a las correspondientes γ -lactamas *sin*-(+)-**31d** y *anti*-(+)-**31d** como mezcla de diastereoisómeros con buen rendimiento (79%) y en idéntica proporción que las α -aminoamidas β -lactámicas **29e** de partida (Tabla IV.15, entrada 7).

⁴³⁰ Nuestro grupo de trabajo ha descrito recientemente la expansión de α -arilaminonitrilos β -lactámicos en medio básico, dando lugar a 5-imino- γ -lactamas, mientras que los α -alquilaminonitrilos dan lugar a 5-ciano- γ -lactamas en las mismas condiciones. Por lo tanto, la quimioselectividad está modulada por la naturaleza alifática/aromática del resto nitrogenado. Véase: referencia 174.

Afortunadamente en este caso, los isómeros **31d** se pudieron separar fácilmente por cromatografía en columna.

Por último, estudiamos el proceso de expansión con una α -aminoamida N-aromática sustituida por un grupo desactivante en la posición *para* del anillo. Así, la reacción del compuesto *sin*-(+)-**29f** con metóxido sódico en metanol, dio lugar a la 2-pirrolidinona enantioméricamente pura *sin*-(+)-**31e** en menor rendimiento (45%) (Tabla IV.15, entrada 8). Es probable que el descenso en el rendimiento de la reacción se deba a la presencia del sustituyente *p*-nitrofenilo, el cual provoca que el átomo de nitrógeno en C4' tenga un menor carácter nucleófilo. Teniendo en cuenta estos resultados, se demostró que la expansión se produce de igual forma en sustratos con sustituyentes R³ tanto aromáticos como alifáticos. Sin embargo, es importante destacar que la reacción de expansión con α -arilaminoamidas β -lactámicas se ve ligeramente activada por la calefacción suave de la mezcla a 35°C.

De esta forma, se encontraron unas condiciones de reacción muy sencillas para el proceso de expansión estereocontrolada de las α -aminoamidas β -lactámicas **29**. En el Esquema IV.50 se representa el curso de reacción propuesto para esta transformación, que consiste en la apertura del enlace N1–C2 seguida de reagrupamiento. El metóxido sódico actúa como nucleófilo en la fase inicial, provocando la apertura del anillo de 2-azetidinona al β -aminoéster de cadena abierta. Tras un equilibrio de protonación-desprotonación, el anión amiduro generado en la posición C4' cicla con el grupo éster generando las γ -lactamas **31**. Hay que destacar que, durante el seguimiento de la reacción, no se detectó la presencia del posible éster intermedio, por lo que la etapa de apertura y ciclación transcurren rápidamente de manera consecutiva.



Esquema IV.50

Finalmente, es importante mencionar que las γ -lactamas **31** sintetizadas poseen un grupo amida en la posición C5, lo que las convierte en análogos estructurales de la prolina. Es por ello que estas oxoprolinamidas **31** son compuestos muy interesantes desde el punto de vista químico y biológico.

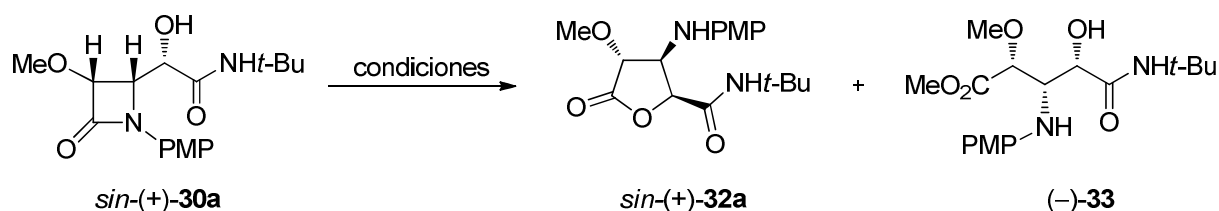
IV.2.5.2. Síntesis de γ -butirolactonas **32** a partir de α -hidroxiamidas β -lactámicas **30**

Dados los buenos resultados obtenidos en el proceso de expansión de las α -aminoamidas β -lactámicas **29**, decidimos estudiar la misma reacción con las α -hidroxiamidas **30** para poder acceder a los análogos oxigenados **32**. Nuestro grupo de trabajo ha descrito previamente la obtención de lactonas de cinco miembros racémicas a partir de α -alenoles β -lactámicos, utilizando FeCl_3 en dicloroetano a 80°C y en tubo cerrado.⁴³¹ Es por ello que decidimos comenzar este estudio aplicando estas mismas condiciones de reacción sobre el sustrato *sin*-(+)-**30a**. Aunque la reacción tuvo lugar selectivamente a favor de la lactona *sin*-(+)-**32a**, desafortunadamente el rendimiento obtenido fue muy pobre (23%) (Tabla IV.16, entrada 1).

Puesto que las γ -lactamas **31** se habían obtenido satisfactoriamente en medio básico, decidimos utilizar metóxido sódico para promover la reacción de expansión del aducto *sin*-(+)-**30a**. Sin embargo, en la reacción de este compuesto utilizando un equivalente de MeONa se obtuvo una mezcla de la lactona *sin*-(+)-**32a** (32%), junto con el hidroxiaminoéster de cadena abierta **33** (47%) (Tabla IV.16, entrada 2). Cuando la reacción del compuesto *sin*-(+)-**30a** se llevó a cabo con un exceso de base (2 eq.) se observó la conversión completa al hidroxiaminoéster (–)-**33**, tanto a temperatura ambiente como a reflujo (Tabla IV.16, entradas 3 y 4). Desafortunadamente, utilizando exceso de metóxido sódico se observaron epimerizaciones parciales del compuesto de cadena abierta **33** tras tiempos de reacción prolongados y bajos rendimientos.

⁴³¹ Alcaide, B.; Almendros, P.; Quirós, M. T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 585.

Tabla IV.16. Reactividad de la α -hidroxiamida *sin*-(+)-**32a** en diferentes condiciones de reacción

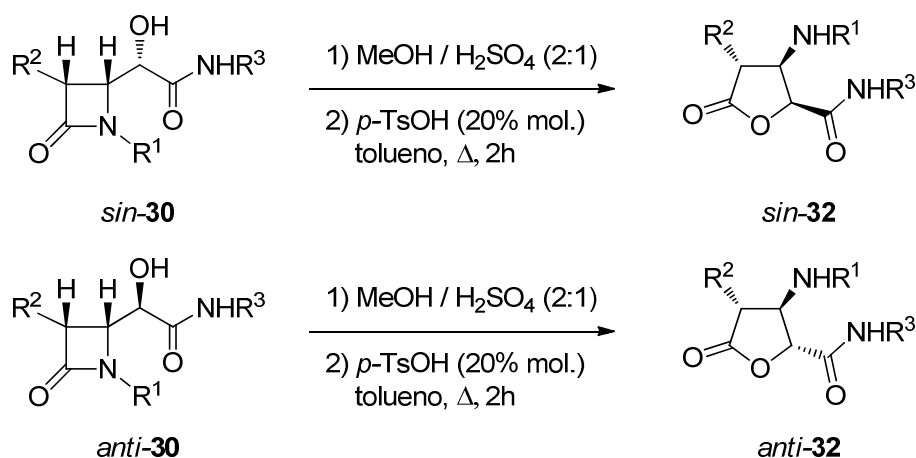


Entrada	Condiciones	t (h)	Relación ^a <i>sin</i> -(+)- 32a / (-)- 33	Rto. (%) ^b
1	FeCl ₃ ·6H ₂ O (10% mol.) / DCE / 80°C	21	100 : 0	23
2	MeONa (1 eq.) / MeOH / t.a.	6	40 : 60	32 : 47
3	MeONa (2 eq.) / MeOH / t.a.	3	0 : 100	75
4	MeONa (2 eq.) / MeOH / reflujo	1	0 : 100	48
5	MeOH / H ₂ SO ₄ (2:1)	2	0 : 100	73

^a Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^b Rendimiento de productos aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos.

Finalmente se optó por el estudio de la reacción en medio ácido, utilizando una mezcla de metanol y ácido sulfúrico. De nuevo, la reacción transcurrió selectivamente hacia la formación del hidroxiaminoéster (-)-**33**, que se aisló con elevado rendimiento (73%) tras purificación cromatográfica (Tabla IV.16, entrada 5).

Debido a las dificultades para obtener las lactonas deseadas en un solo paso mediante un proceso de apertura de anillo seguido de expansión, decidimos sintetizar las γ -butirolactonas **32** a través de una reacción secuencial que implica la lactonización del hidroxiaminoéster **33** generado por apertura de **30**. De esta forma, se llevó a cabo la apertura en medio ácido del sustrato *sin*-(+)-**30a**. Tras la neutralización del ácido sulfúrico y el aislamiento del compuesto de cadena abierta (-)-**33** intermedio, se llevó a cabo la posterior reacción de ciclación con cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico en tolueno a reflujo. El resultado fue la obtención de la γ -butirolactona enantiopura *sin*-(+)-**32a** con elevado rendimiento (73%) y sin observar la racemización de la posición α al grupo amida (Tabla IV.17, entrada 1).

Tabla IV.17. Síntesis de γ -butirolactonas **32** por reacción secuencial de apertura/lactonización de aductos Passerini **30** en medio ácido

Entrada	Reactivo	R ¹	R ²	R ³	t (h) ^a	Producto	Rto (%) ^b
1	<i>sin</i> -(+)- 30a	PMP	MeO	<i>t</i> -Bu	2	<i>sin</i> -(+)- 32a	73
2	<i>anti</i> -(+)- 30a	PMP	MeO	<i>t</i> -Bu	2	<i>anti</i> -(+)- 32a	34
3	<i>sin</i> -(+)- 30b	PMP	MeO	Bn	7	<i>sin</i> -(+)- 32b	47
4	<i>anti</i> -(+)- 30b	PMP	MeO	Bn	7	<i>anti</i> -(-)- 32b	42
5	<i>sin</i> -(+)- 30c	PMP	PhO	<i>t</i> -Bu	24	<i>sin</i> -(+)- 32c	57
6	<i>sin</i> -(+)- 30d	propargilo	PhO	<i>t</i> -Bu	72	<i>sin</i> -(+)- 32d	52

^a El tiempo de reacción señalado corresponde a la reacción de metanolisis del anillo β -lactámico para cada ejemplo, mientras que la reacción de lactonización fue de 2 horas en todos los casos. ^b Rendimiento de productos **32** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos.

La reacción también se extendió al correspondiente epímero *anti*-(+)-**30a**, si bien, en este caso, se observó un bajo rendimiento (34%) en la lactona *anti*-(+)-**32a** obtenida (Tabla IV.17, entrada 2). A pesar de que el proceso implica la utilización de medio ácido, no se observó epimerización de ningún centro estereogénico en ningún caso.

La reacción se extendió también a los aductos Passerini **30b** C4'-bencilcarbamoil-sustituidos, aislandose las correspondientes lactonas *sin*-(+)-**32b** y *anti*-(-)-**32b** con rendimientos moderados (47% y 42%) (Tabla IV.17, entradas 3 y 4). Asimismo, cuando se reemplazó el grupo metoxilo por fenoxilo en la posición C3 de la α -hidroxiamida de partida se obtuvo un resultado análogo a los anteriores (Tabla IV.17, entrada 5).

Finalmente, se amplió el alcance de la reacción utilizando como material de partida la α -hidroxiamida *sin*-(+)-**30d**, que presenta un sustituyente propargilo en la posición nitrogenada β -lactámica. En este caso, la apertura del anillo de 2-azetidinona transcurrió más lentamente por la naturaleza alifática del sustituyente en la posición N1 del anillo. La posterior reacción de lactonización del hidroxiaminoéster intermedio dio lugar a la lactona *sin*-(+)-**32d** esperada con rendimiento aceptable (Tabla IV.17, entrada 6).

De este modo, por medio de este proceso secuencial, se ha podido acceder a interesantes γ -lactonas enantioméricamente puras **32**, conteniendo un grupo amida en la posición C5.

IV.2.5.3. Estructura y configuración de los productos 29-32

El estudio comparado de los espectros de infrarrojo de los aductos Ugi **29** con las γ -lactamas **31** ha permitido diferenciar entre ambas estructuras debido a la diferencia en el valor de la frecuencia característica del grupo carbonilo, próximos a 1745 cm^{-1} y 1700 cm^{-1} respectivamente. De esta forma, se pudo confirmar que el proceso de expansión había tenido lugar. De manera análoga, este hecho también se comprobó al comparar los espectros IR de los aductos Passerini **30** con las γ -butirolactonas **32**.

Los compuestos **31** y **32** se caracterizaron por ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y HRMS. La asignación de cada una de las señales de los protones y carbonos de cada molécula se consiguió con la ayuda de los experimentos bidimensionales de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C (HMQC y HMBC).

La estereoquímica de los productos **31** y **32** se confirmó a través de la realización de experimentos NOESY-1D. En la Figura IV.17 se representan los resultados más relevantes de las distintas irradiaciones realizadas sobre las γ -lactamas *sin*-(+)-**31b**, *anti*-(-)-**31b**, *sin*-(+)-**31c** y *anti*-(+)-**31c**, y sobre las γ -butirolactonas *sin*-(+)-**32a** y *anti*-(+)-**32b**.

La irradiación del protón H3 y/o H5 en los compuestos *sin* produjo cambios en la intensidad de señales próximas a dichos átomos, mientras que no se observó efecto NOE entre ellos. Sin embargo, cuando se irradió H3 y/o H5 en los correspondientes aductos *anti* se observaron aumentos de la intensidad de las

señales de dichos protones simultáneamente (0.7-1.6%). Estos resultados están en concordancia con una disposición relativa *cis* entre H3 y H5, dado que se sitúan espacialmente próximos en la misma cara de los anillos de cinco miembros.

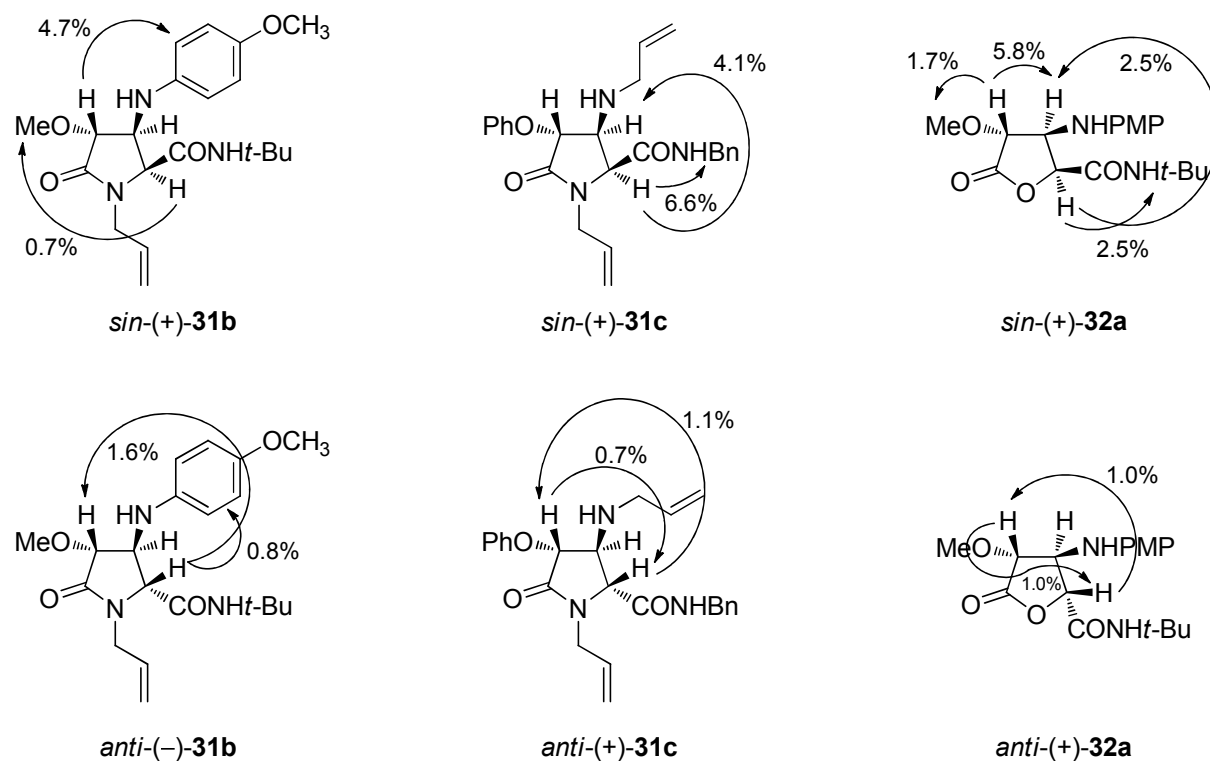
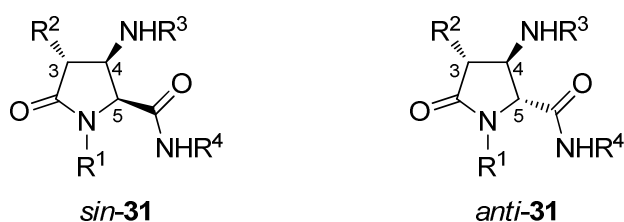


Figura IV.17

A continuación, con el fin de asignar la configuración de las restantes 2-pirrolidinonas **31** y γ -butirolactonas **32**, se han recogido en las Tablas IV.18 y IV.19 los valores de las constantes de acoplamiento vecinales entre los protones H3-H4-H5 de dichos compuestos. Así, en todos los compuestos **31** se observa el mismo patrón de correlación en los valores de las constantes de acoplamiento $^3J_{3,4}$ y $^3J_{4,5}$. De modo general, los isómeros con disposición *anti,sin* [(7.0 Hz < $^3J_{3,4}$ < 9.5 Hz) y (7.9 Hz < $^3J_{4,5}$ < 9.1 Hz)] presentan un acoplamiento mayor que los isómeros *anti,anti* [(3.2 Hz < $^3J_{3,4}$ < 5.4 Hz) y (3.6 Hz < $^3J_{4,5}$ < 6.1 Hz)].

De la misma manera, todas las lactonas **32** cumplen este mismo patrón de correlación, presentando los isómeros con disposición *anti,sin* valores superiores en las constantes de acoplamiento [(5.7 Hz < $^3J_{3,4}$ < 6.9 Hz) y (4.1 Hz < $^3J_{5,4}$ < 6.7 Hz)] respecto a sus correspondientes epímeros con disposición *anti,anti* [(4.9 Hz < $^3J_{3,4}$ < 5.1 Hz) y (4.7 Hz < $^3J_{5,4}$ < 5.4 Hz)].

Tabla IV.18. Valores de las constantes de acoplamiento vecinales (Hz) de las 5-carbamoil-2-pirrolidinonas **31**^a

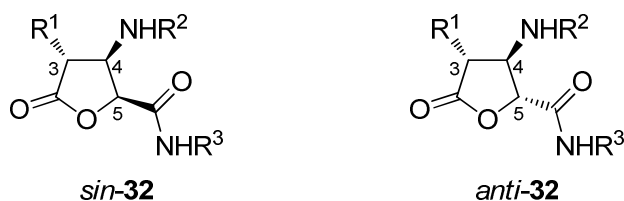


Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	<i>sin</i>		<i>anti</i>	
					³ J _{H3-H4}	³ J _{H4-H5}	³ J _{H3-H4}	³ J _{H4-H5}
31a	alilo	MeO	PMP	Bn	7.4	9.1	5.4	6.1
31b	alilo	MeO	PMP	<i>t</i> -Bu	7.3 ^b	8.0 ^b	—	6.0 ^c
31c	alilo	PhO	alilo	Bn	9.1	7.9	4.3	4.5
31d	PMP	MeO	PMP	<i>t</i> -Bu	7.0	8.3	3.2	3.6
31e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	PhO	alilo	<i>t</i> -Bu	9.5	7.9	—	—

^a Constantes de acoplamiento vecinal obtenidas a partir de los espectros de ¹H-RMN a 300 MHz en CDCl₃ como disolvente. ^b Espectro registrado en d⁶-acetona.

^c Espectro registrado en d⁴-metanol.

Tabla IV.19. Valores de las constantes de acoplamiento vecinales (Hz) de las 5-carbamoil-γ-butirolactonas **32**^a



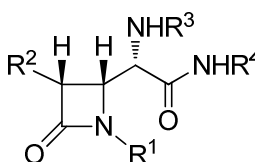
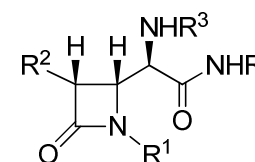
Comp.	R ¹	R ²	R ³	<i>sin</i>		<i>anti</i>	
				³ J _{H3-H4}	³ J _{H4-H5}	³ J _{H3-H4}	³ J _{H4-H5}
32a	MeO	PMP	<i>t</i> -Bu	6.4	6.7	5.1	5.4
32b	MeO	PMP	Bn	6.0	6.6	4.9	4.7
32c	PhO	PMP	<i>t</i> -Bu	6.9	6.6	—	—
32d	PhO	propargilo	<i>t</i> -Bu	5.7	4.1	—	—

^a Constantes de acoplamiento vecinal obtenidas a partir de los espectros de ¹H-RMN a 300 MHz en CDCl₃ como disolvente.

Por lo tanto, se ha asignado la configuración absoluta *S* al centro estereogénico C5 en los aductos *sin* **31** y **32**, así como la configuración opuesta, *R*, para los correspondientes aductos *anti*. Una vez determinada la estereoquímica de los productos **31** y **32** se ha asignado, por extensión, la misma configuración a las correspondientes α -aminoamidas **29** y α -hidroxiamidas **30** de las que proceden cada una de ellas. El centro estereogénico C5 en todos los compuestos con anillo de cinco miembros mantiene la misma configuración que sus correspondientes precursores β -lactámicos en C4'. De esta forma, todos los isómeros *sin* **29** y **30** mayoritarios presentan configuración *S* y todos los isómeros *anti* **29** y **30** minoritarios presentan configuración *R* en el nuevo centro estereogénico creado en la posición C4'.

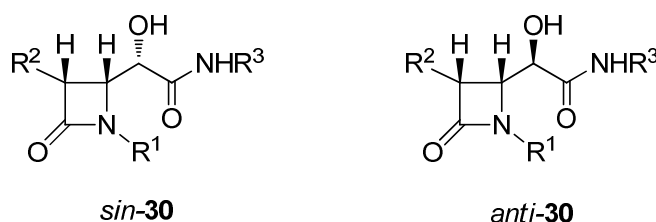
Finalmente, en la Tablas IV.20 y IV.21 se recogen los valores de desplazamiento químico de ^1H y ^{13}C para H4' y C4', así como el valor de las constantes de acoplamiento vecinal entre los protones H3/H4 y H4/H4' para los aductos β -lactámicos **29** y **30**.

Tabla IV.20. Valores representativos de desplazamiento químico (δ) y constante de acoplamiento vecinal (3J) en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para los compuestos **29** (ppm, Hz)^a

 <p style="text-align: center;"><i>sin</i>-29</p>					 <p style="text-align: center;"><i>anti</i>-29</p>							
Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	<i>sin</i>				<i>anti</i>			
					δ		3J		δ		3J	
					H4'	C4'	H3-H4	H4-H4'	H4'	C4'	H3-H4	H4-H4'
29a	PMP	MeO	alilo	Bn	3.40	59.2	5.3	1.3	3.90	57.0	5.1	3.6
29b	PMP	MeO	alilo	<i>t</i> -Bu	3.72	— ^{<i>b</i>}	5.2	3.5	3.20	— ^{<i>b</i>}	5.2	— ^{<i>c</i>}
29c	alilo	PhO	alilo	Bn	3.40	60.3	4.9	3.0	3.65	59.9	4.9	4.8
29d	PMP	PhO	PMP	Bn	4.72	— ^{<i>b</i>}	5.0	3.4	4.08	— ^{<i>b</i>}	5.1	— ^{<i>c</i>}
29e	PMP	MeO	PMP	<i>t</i> -Bu	4.44	— ^{<i>b</i>}	5.1	2.6	^{<i>d</i>}	— ^{<i>b</i>}	5.3	1.7
29f	alilo	PhO	4-NO ₂ C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	4.21	— ^{<i>b</i>}	5.1	5.1	4.43	— ^{<i>b</i>}	5.0	2.6
29g	Bn	Ft	CH ₂ CO ₂ Me	<i>t</i> -Bu	3.29	62.9	5.3	7.8	3.26	61.8	5.3	7.1

^a Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento vecinal obtenidos a partir de los espectros de RMN a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C en CDCl₃ como disolvente. ^b El desplazamiento químico no se pudo establecer de manera inequívoca. ^c El valor de la constante de acoplamiento no pudo ser determinado. ^d El desplazamiento químico se estableció como un multiplete entre 3.64-3.71 ppm.

Tabla IV.21. Valores representativos de desplazamiento químico (δ) y constante de acoplamiento vecinal (3J) en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para los compuestos **30** (ppm, Hz)^a



Comp.	R ¹	R ²	R ³	<i>sin</i>				<i>anti</i>			
				δ		3J		δ		3J	
				H4'	C4'	H3-H4	H4-H4'	H4'	C4'	H3-H4	H4-H4'
30a	PMP	MeO	<i>t</i> -Bu	4.27	69.2	5.2	1.2	4.48	68.8	5.2	1.6
30b	PMP	MeO	Bn	4.46	69.1	5.3	1.1	4.69	68.8	5.1	2.6
30c	PMP	PhO	<i>t</i> -Bu	4.41	68.8	5.1	0.7	4.61	68.8	5.3	1.8
30d	propargilo	PhO	<i>t</i> -Bu	4.40	69.4	5.0	3.1	4.50	69.7	5.0	3.4
30e	Bn	Ft	<i>t</i> -Bu	4.03	69.9	5.4	3.4	4.17	68.5	5.3	5.2

^a Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento vecinal obtenidos a partir de los espectros de RMN a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C en CDCl_3 como disolvente.

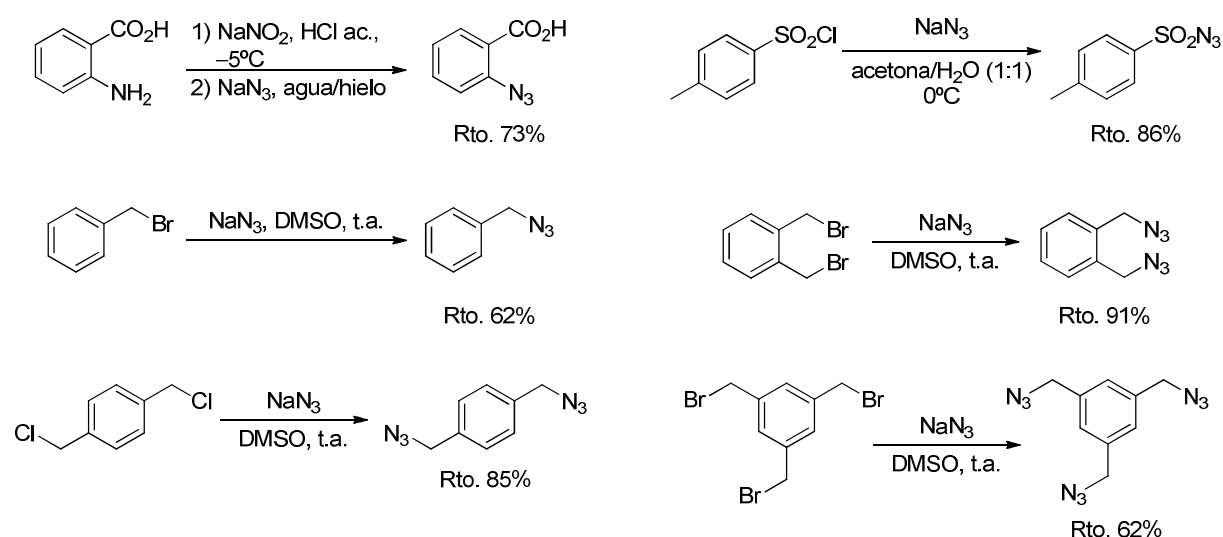
Por un lado, respecto a los datos de las α -aminoamidas **29**, resulta difícil establecer una correlación clara, si bien parece inferirse que la señal de C4' aparece más desapantallada en los isómeros *sin* que en sus epímeros *anti*.

Por otro lado, respecto a los datos de las α -hidroxiamidas **30**, se observó que el desplazamiento químico del protón H4' fue mayor en todos los isómeros *anti* que en sus epímeros *sin*. Además, todos los isómeros *anti* minoritarios presentaron un valor mayor de constante de acoplamiento vecinal entre los protones H4' y H4 en todos los ejemplos estudiados. En este caso, y a diferencia de los análogos nitrogenados **29**, si existe cierta homogeneidad entre las características espectroscópicas de los isómeros *sin/anti* **30**.

IV.3. PARTE EXPERIMENTAL

IV.3.1. Síntesis de azidas y alquinos

El ácido *o*-azidobenzoico se preparó a partir de ácido antranílico por sustitución nucleófila aromática vía sal de diazonio.⁴³² La tosilazida se preparó a partir del cloruro de tosilo en medio acuoso.⁴³³ La bencilazida se preparó a partir del bromuro de bencilo por sustitución nucleófila.⁴³⁴ Los compuestos 1,2-bis(azidometil)-benceno, 1,4-bis(azidometil)-benceno y 1,3,5-tris(azidometil)-benceno se prepararon a partir de los correspondientes derivados halogenados por sustitución nucleófila (Esquema IV.51).⁴³⁵



Esquema IV.51

Los alquinos 1,2-bis(propargiloximetil)-benceno y 1,4-bis(propargiloximetil)-benceno se sintetizaron a partir de los correspondientes dioles por reacción de *O*-propargilación en medio básico.⁴³⁶ La 2,4,6-tris(propargiloxi)-1,3,5-triazina se obtuvo por sustitución nucleófila aromática a partir del cloruro del ácido cianúrico y alcohol propargílico (Esquema IV.52).⁴³⁷

⁴³² Hahn, F. E.; Langenhahn, V.; Meier, N.; Lügger, T.; Fehlhammer, W. P. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 704.

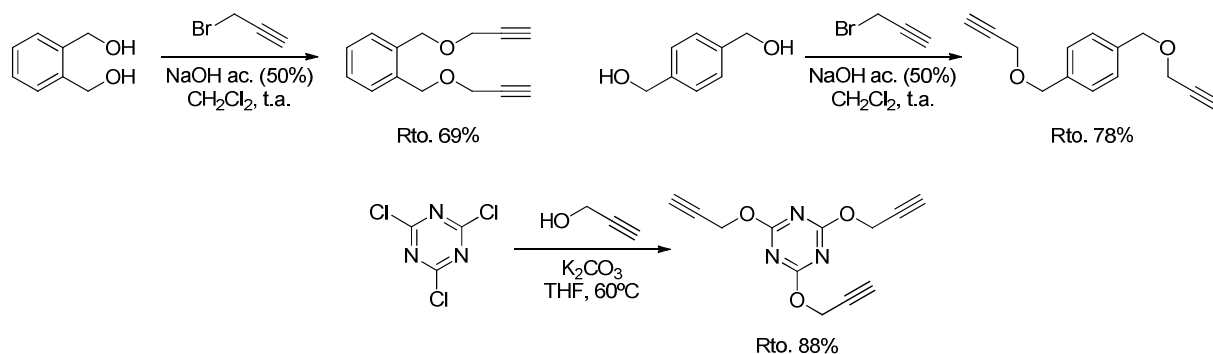
⁴³³ Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5705.

⁴³⁴ Álvarez, S. G.; Álvarez, M. T. *Synthesis* **1997**, 413.

⁴³⁵ (a) Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Montenegro, H. E.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3555. (b) Katritzky, A. R.; Singh, S. K.; Meher, N. K.; Doskocz, J.; Suzuki, K.; Jiang, R.; Sommen, G. L.; Ciaramitaro, D. A.; Steel, P. J. *Arkivoc* **2006**, (v), 43.

⁴³⁶ (a) Lemercier, G.; Gendreizig, S.; Kindermann, M.; Johnsson, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4281. (b) Boñaga, L. V. R.; Zhang, H.-C.; Moretto, A. F.; Ye, H.; Gauthier, D. A. Li, J.; Leo, G. C.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3473.

⁴³⁷ Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3928.



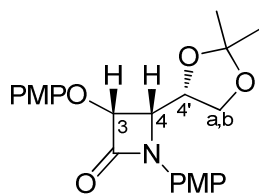
Esquema IV.52

IV.3.2. Síntesis de 4-acetónido- β -lactamas **24** por reacción de Staudinger

Síntesis de las iminas. Sobre una disolución de la correspondiente amina (10 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50 mL), a temperatura ambiente y en atmósfera de argón, se añade MgSO_4 (17 g) y (*R*)-2,3-di-*O*-isopropilidengliceraldehído (10 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), y la mezcla de reacción se agita durante 15 h. A continuación se filtra el MgSO_4 y se elimina el disolvente a vacío. Las iminas se utilizaron inmediatamente y sin purificación previa, suponiendo un rendimiento cuantitativo.

Reacción de Staudinger. Sobre una disolución de la correspondiente imina (10 mmol) y Et_3N (30 mmol) en CH_2Cl_2 (65 mL), enfriada a 0°C en atmósfera de argón, se añade gota a gota el correspondiente cloruro de ácido (15 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se diluye con CH_2Cl_2 (40 mL), se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 10 mL) y salmuera (16 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)-3-(*p*-metoxifenoxi)-2-azetidinona, (+)-**24g**



A partir de 1.05 g (4.48 mmol) de la imina derivada de (*R*)-2,3-di-*O*-isopropilidengliceraldehído y *p*-anisidina, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/ AcOEt 3:1), se obtuvieron 1.36 g (76%) del compuesto (+)-**24g** como un sólido blanco.

P.f. $128\text{--}130^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{25} = +179.1$ (c 0.7, CHCl_3).

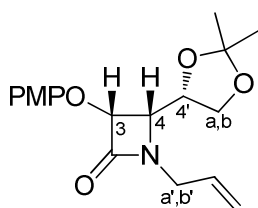
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.38 (3H, s, Me), 1.56 (3H, s, Me), 3.79 (3H, s, MeO), 3.81 (3H, s, MeO), 3.81-3.88 (1H, m, Ha), 4.33-4.43 (2H, m, H4, Hb), 4.52-4.63 (1H, m, H4'), 5.23 (1H, d, $^3J = 5.6$ Hz, H3), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.10 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.71 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN 24.8 (Me), 26.6 (Me), 55.4 (MeO), 55.7 (MeO), 61.8 (C4), 67.1 (CH₂O), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 77.1 (C4'), 80.3 (C3), 109.9 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 114.7 (2 CH_{Ar} PMP), 117.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.7 (2 CH_{Ar} PMP), 131.0 (C_{Ar} PMP), 151.6 (C_{Ar} PMP), 155.2 (C_{Ar} PMP), 156.6 (C_{Ar} PMP), 163.6 (NC=O).

IR (KBr) 1754 (NC=O).

EM-IE (m/z) 399 (M⁺, 100), 149 ([PMP-N=C=O]⁺, 72), 134 (91), 124 (95), 72 (88).

(+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(*p*-metoxifenoxi)-2-azetidinona, (+)-24h



A partir de 0.78 g (4.62 mmol) de la imina derivada de (*R*)-2,3-di-*O*-isopropilidengliceraldehído y alilamina, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 0.94 g (61%) del compuesto (+)-**24h** como un sólido ligeramente coloreado.

P.f. 75-77 °C.

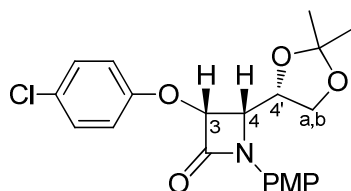
$[\alpha]_D = +67.4$ (c 0.8, CHCl₃).

^1H -RMN 1.38 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 3.70 (1H, dd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, Ha), 3.77 (3H, s, MeO), 3.81-3.87 (2H, m, H4, Ha'), 4.15-4.26 (1H, m, Hb'), 4.17 (1H, dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, Hb), 4.41-4.48 (1H, m, H4'), 5.11 (1H, d, $^3J = 5.0$ Hz, H3), 5.22-5.30 (2H, m, =CH₂), 5.75-5.89 (1H, m, =CH), 7.01 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.04 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN 25.1 (Me), 26.8 (Me), 43.9 (CH₂N), 55.6 (MeO), 59.7 (C4), 66.8 (CH₂O), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 77.0 (C4'), 80.6 (C3), 109.7 (CMe₂), 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 116.8 (2 CH_{Ar} PMP), 118.9 (=CH₂), 131.2 (=CH), 151.5 (C_{Ar} PMP), 155.0 (C_{Ar} PMP), 165.9 (NC=O).

IR (KBr) 1756 (NC=O).

(+)-(3*R*,4*S*)-3-(*p*-Clorofenoxi)-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, (+)-24i



A partir de 1.84 g (8.97 mmol) de la imina derivada de (*R*)-2,3-di-*O*-isopropilidengliceraldehído y *p*-anisidina, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 4:1), se obtuvieron 2.99 g (82%) del compuesto (+)-**24i** como un sólido blanco.

P.f. 142-143 °C.

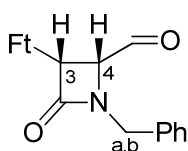
$[\alpha]_D = +171.4$ (c 2.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.38 (3H, s, Me), 1.56 (3H, s, Me), 3.79-3.87 (1H, m, Ha), 3.82 (3H, s, MeO), 4.34-4.43 (2H, m, H ₄ , H _b), 4.52-4.63 (1H, m, H ₄ '), 5.28 (1H, d, ³ J = 5.6 Hz, H ₃), 6.90, 7.10 (4H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP, 2 CH _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 7.30, 7.70 (4H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP, 2 CH _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	24.8 (Me), 26.6 (Me), 55.4 (MeO), 61.6 (C ₄), 67.0 (CH ₂ O), 76.9 (C ₄ '), 79.6 (C ₃), 110.0 (CMe ₂), 114.0 (2 CH _{Ar} PMP), 117.3, 119.7 (2 CH _{Ar} PMP, 2 CH _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 127.8 (C _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 129.6 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 130.8 (C _{Ar} PMP), 155.9 (C _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 156.7 (C _{Ar} PMP), 162.9 (NC=O).
IR (KBr)	1733 (NC=O).
EM-IE (m/z)	405 (M ⁺ +2, 18), 403 (M ⁺ , 50), 345 (41), 149 ([PMP-N=C=O] ⁺ , 100).

IV.3.3. Síntesis de 4-formil-β-lactamas 2

Sobre una disolución de la correspondiente acetónido β-lactama **24** (5 mmol) en THF/agua (50 mL) se añade en pequeñas porciones ácido *p*-toluenosulfónico (5.5 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Una vez enfriada, se neutraliza la mezcla con NaHCO₃ sólido. A continuación, se extrae con AcOEt (4 × 20 mL), se lava con agua (20 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El diol β-lactámico así obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ (30 mL) y se añaden, sucesivamente, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (0.5 mL) y NaIO₄ sólido (10 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, el precipitado se elimina por filtración. La disolución obtenida se seca sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. Estos compuestos se obtuvieron espectroscópicamente puros, y no necesitaron purificación posterior.

(-)-(3*R*,4*R*)-1-Bencil-4-formil-3-ftalimidil-2-azetidiona, (-)-**2f**

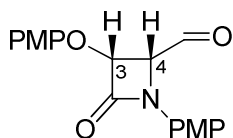


A partir de 0.64 g (1.58 mmol) de la acetónido β-lactama (-)-**24f** se obtuvieron 0.51 g (96%) de aldehído (-)-**2f** como un sólido amarillo.

P.f. 83-85 °C.

[α]_D = -44.5 (c 2.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	4.24 (1H, dd, ³ J=6.1 Hz, ³ J=2.7 Hz, H ₄), 4.61 (1H, d, ² J=14.9 Hz, Ha), 4.80 (1H, d, ² J=14.8 Hz, H _b), 5.67 (1H, d, ³ J=6.0 Hz, H ₃), 7.36-7.44 (5H, m, 5 CH _{Ar} Ph), 7.76 (2H, AAB _B ', 2 CH _{Ar} Ft), 7.86 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} Ft), 9.46 (1H, d, ³ J=2.6 Hz, HC=O).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	46.5 (CH ₂ N), 56.2 (C ₃), 63.6 (C ₄), 124.0 (2 CH _{Ar} Ft), 128.6 (CH _{Ar} Ph), 128.7 (2 CH _{Ar} Ph), 129.3 (2 CH _{Ar} Ph), 131.4 (2 C _{Ar} Ft), 134.4 (C _{Ar} Ph), 134.7 (2 CH _{Ar} Ft), 163.9 (NC=O), 166.8 (2 NC=O), 197.3 (CH=O).
IR (KBr)	1755 (NC=O), 1720 (CH=O).

(+)-(3R,4R)-4-Formil-1-(p-metoxifenil)-3-(p-metoxifenoxi)-2-azetidinona, (+)-2g

A partir de 0.46 g (1.15 mmol) de la acetónido β-lactama (+)-**24g** se obtuvieron 0.33 g (88%) de aldehído (+)-**2g** como un sólido blanco.

P.f. 133-134 °C.

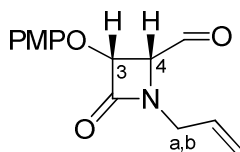
$[\alpha]_D = +45.8$ (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN 3.79 (3H, s, MeO), 3.81 (3H, s, MeO), 4.71 (1H, dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 3.9 Hz, H4), 5.46 (1H, d, ³J = 5.1 Hz, H3), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.03 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.32 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 9.83 (1H, d, ³J = 3.9 Hz, CH=O).

¹³C-RMN 55.5 (MeO), 55.6 (MeO), 63.2 (C4), 82.5 (C3), 114.7 (2 CH_{Ar} PMP), 114.8 (2 CH_{Ar} PMP), 117.0 (2 CH_{Ar} PMP), 118.2 (2 CH_{Ar} PMP), 130.4 (C_{Ar} PMP), 151.0 (C_{Ar} PMP), 155.5 (C_{Ar} PMP), 157.1 (C_{Ar} PMP), 161.7 (NC=O), 197.7 (CH=O).

IR (KBr) 1753 (NC=O, CH=O).

EM-IE (m/z) 327 (M⁺, 100), 176 (89), 149 ([PMP-N=C=O]⁺, 55), 134 (46), 108 (61).

(+)-(3R,4R)-1-Alil-4-formil-3-(p-metoxifenoxi)-2-azetidinona, (+)-2h

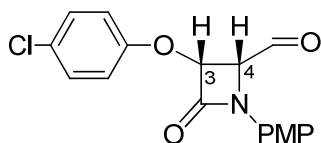
A partir de 0.63 g (1.89 mmol) de la acetónido β-lactama (+)-**24h** se obtuvieron 0.51 g (98%) de aldehído (+)-**2h** como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +32.9$ (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN 3.77 (3H, s, MeO), 4.00 (1H, ddt, ²J = 15.2 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, Ha), 4.11 (1H, ddt, ²J = 15.1 Hz, ³J = 6.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, Hb), 4.37 (1H, dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, H4), 5.25-5.31 (2H, m, =CH₂), 5.39 (1H, d, ³J = 5.1 Hz, H3), 5.71-5.84 (1H, m, =CH), 6.83 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.98 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 9.72 (1H, d, ³J = 2.8 Hz, CH=O).

¹³C-RMN 44.6 (CH₂N), 55.6 (MeO), 63.4 (C4), 83.1 (C3), 114.7 (2 CH_{Ar} PMP), 116.8 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (=CH₂), 130.4 (=CH), 151.0 (C_{Ar} PMP), 155.3 (C_{Ar} PMP), 164.8 (NC=O), 197.7 (CH=O).

IR (CHCl₃) 1750 (NC=O, CH=O).

(+)-(3R,4R)-3-(p-Clorofenoxi)-4-formil-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, (+)-2i

A partir de 0.93 g (2.31 mmol) de la acetónido β-lactama (+)-**24i** se obtuvieron 0.58 g (76%) de aldehído (+)-**2i** como un sólido blanco.

P.f. 129-130 °C.

$[\alpha]_D = +164.5$ (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.81 (3H, s, MeO), 4.74 (1H, dd, ³ J = 5.4 Hz, ⁴ J = 3.9 Hz, H4), 5.53 (1H, d, ³ J = 5.4 Hz, H3), 6.91, 7.04 (4H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP, 2 CH _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 7.27-7.34 (4H, m, 2 CH _{Ar} PMP, 2 CH _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 9.83 (1H, d, ³ J = 3.7 Hz, CH=O).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	55.5 (MeO), 62.9 (C4), 81.8 (C3), 114.7 (2 CH _{Ar} PMP), 117.2, 118.2 (2 CH _{Ar} PMP, 2 CH _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 128.3 (C _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 129.7 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 130.2 (C _{Ar} PMP), 155.4 (C _{Ar} <i>p</i> -ClC ₆ H ₄), 157.2 (C _{Ar} PMP), 161.0 (NC=O), 197.3 (CH=O).
IR (KBr)	1747 (NC=O, CH=O).
EM-IE (m/z)	333 (M ⁺ +2, 15), 331 (M ⁺ , 44), 176 (39), 149 ([PMP-N=C=O] ⁺ , 100), 134 (49).

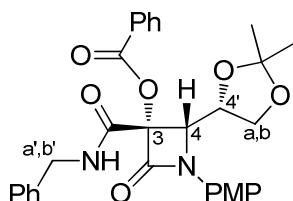
IV.3.4. Procedimientos generales de reacción multicomponente de Passerini en azetidin-2,3-dionas **1**

Método A. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona **1** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió el correspondiente ácido carboxílico (1.05 mmol) e isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Finalizada la reacción, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (2 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió el correspondiente ácido carboxílico (1.05 mmol) y TosMIC (1.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Finalizada la reacción, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método C. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido benzoico (1.05 mmol) y *p*-metoxifenilisonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con constante agitación durante 15h. Entonces, se añadió un segundo equivalente de *p*-metoxifenilisonitrilo (1.1 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Finalizada la reacción, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anh. y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoi-3-benzoiloxi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-13a



Método A. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 84 mg (92%) del compuesto *sin*-(+)-**13a** como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +28.7$ (c 0.2, CHCl₃).

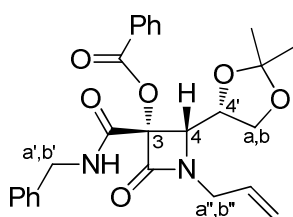
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.26 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 3.81 (3H, s, MeO), 4.03 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.9 Hz, Ha), 4.14 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.44 (1H, dd, ²J=15.0 Hz, ³J=5.4 Hz, Ha'), 4.50 (1H, q, ³J=7.1 Hz, H4'), 4.61 (1H, dd, ²J=15.0 Hz, ³J=6.1 Hz, Hb'), 4.92 (1H, d, ³J=7.5 Hz, H4), 6.70 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.22-7.32 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.49 (2H, t, ³J=7.7 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.61-7.67 (1H, m, CH_{Ar} Ph), 7.66 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 8.03 (2H, d, ³J=7.2 Hz, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.1 (Me), 26.4 (Me), 43.9 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 64.1 (C4), 66.8 (CH₂O), 75.2 (C4'), 86.4 (C3), 110.2 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (2 CH_{Ar} PMP), 127.5 (2 CH_{Ar} Ph), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 127.9 (C_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 130.1 (2 CH_{Ar} Ph), 130.2 (C_{Ar} PMP), 134.3 (CH_{Ar} Ph), 137.0 (C_{Ar} Ph), 157.2 (C_{Ar} PMP), 160.0 (C=O), 164.3 (C=O), 164.4 (C=O).

IR (CHCl₃) 3337 (NH), 1763, 1734, 1682 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₁N₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 531.2131; Encontrado: 531.2123

(-)-(3S,4S)-1-Alil-3-bencilcarbamoi-3-benzoiloxi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-azetidinona, *sin*-(-)-13b



Método A. A partir de 64 mg (0.28 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1b**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 94 mg (71%) del compuesto *sin*-(-)-**13b** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -50.8$ (c 1.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.28 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 3.85 (1H, dd, ²J=15.6 Hz, ³J=7.1 Hz, Ha''), 3.95 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=5.7 Hz, Ha), 4.05 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 4.18-4.31 (1H, m, Hb''), 4.35 (1H, q, ³J=6.7 Hz, H4'), 4.44 (1H, dd, ²J=15.1 Hz, ³J=5.5 Hz, Ha'), 4.46 (1H, d, ³J=7.6 Hz, H4), 4.56 (1H, dd, ²J=15.1 Hz, ³J=5.8 Hz, Hb'), 5.24-5.36 (2H, m, =CH₂), 5.76-5.89 (1H, m, =CH), 6.52 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH), 7.22-7.29 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.47 (2H, t, ³J=7.7 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.63 (1H, t, ³J=7.5 Hz, CH_{Ar} Ph), 8.01 (2H, d, ³J=7.2 Hz, 2 CH_{Ar} Ph).

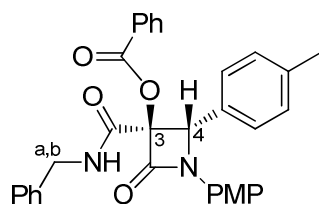
¹³C-RMN 25.0 (Me), 26.6 (Me), 43.8 (CH₂NH), 44.5 (CH₂N), 62.0 (C4), 67.0 (CH₂O), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 75.1 (C4'), 87.0 (C3), 110.0 (CMe₂), 119.1 (=CH₂), 127.4 (2 CH_{Ar} Ph), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.9 (C_{Ar} Ph), 128.66 (2 CH_{Ar} Ph), 128.73 (2 CH_{Ar} Ph), 130.1 (2 CH_{Ar} Ph), 130.7 (=CH), 134.2 (CH_{Ar} Ph), 137.2 (C_{Ar} Ph), 164.2 (C=O), 164.5 (2 C=O).

IR (CHCl₃) 3333 (NH), 1770, 1732, 1683 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₆H₂₉N₂O₆⁺
(ESI) Calculado: 465.2020; Encontrado: 465.2038

(±)-(3*S*,4*S*)-3-Bencilcarbamoil-3-benzoiloxi-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-13c**, y (±)-(3*R*,4*S*)-3-Bencilcarbamoil-3-benzoiloxi-4-(*p*-metilfenil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(±)-**13c****

Método A. A partir de 33 mg (0.12 mmol) de la azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **13c** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 55:45. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 27 mg (45%) del compuesto *sin*-(±)-**13c** y 23 mg (37%) del compuesto *anti*-(±)-**13c**.



Isómero ***anti*-(±)-13c** (m, menos polar).

Sólido blanco.

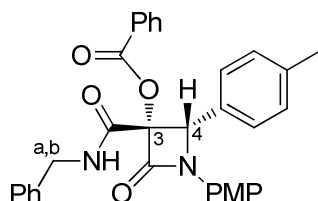
P.f. 220-221 °C.

¹H-RMN 2.13 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.74 (3H, s, MeO), 4.48 (1H, dd, ²J=15.2 Hz, ³J=5.4 Hz, Ha), 4.65 (1H, dd, ²J=15.0 Hz, ³J=6.3 Hz, Hb), 6.21 (1H, s, H4), (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 6.44 (1H, t, ³J=5.8 Hz, NH), 6.79 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.97 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.22-7.33 (11H, m, 7 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} PMP, 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.49 (1H, t, ³J=7.4 Hz, CH_{Ar} Ph), 7.71 (2H, d, ³J=7.2 Hz, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN 21.0 (MeC₆H₄), 43.8 (CH₂NH), 55.3 (MeO), 62.9 (C4), 88.7 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 119.3 (2 CH_{Ar} PMP), 127.4 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 127.7 (C_{Ar} Ph), 128.2 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (CH_{Ar} Ph), 129.0 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.7 (2 CH_{Ar} Ph), 129.9 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 133.7 (CH_{Ar} Ph), 137.4 (C_{Ar} Ph), 138.8 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.7 (C_{Ar} PMP), 159.0 (C=O), 163.8 (C=O), 164.2 (C=O).

IR (KBr) 3322 (NH), 1751, 1679 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₂₉N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 521.2076; Encontrado: 521.2074



Isómero ***sin*-(±)-13c** (**M**, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 190-192 °C.

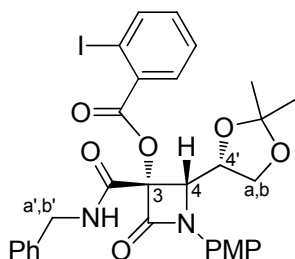
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 2.38 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.76 (3H, s, MeO), 4.14 (1H, dd, ²*J*=14.9 Hz, ³*J*=5.3 Hz, Ha), 4.37 (1H, dd, ²*J*=14.9 Hz, ³*J*=6.4 Hz, Hb), 5.59 (1H, s, H4), 6.49 (1H, t, ³*J*=5.7 Hz, NH), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.85-6.88 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.15 (2H, AAB'B', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.20-7.23 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.30 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.33 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.49 (2H, t, ³*J*=7.7 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.64 (1H, t, ³*J*=7.4 Hz, CH_{Ar} Ph), 8.11 (2H, d, ³*J*=7.2 Hz, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 21.3 (MeC₆H₄), 43.4 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 65.8 (C4), 91.5 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 119.2 (2 CH_{Ar} PMP), 127.3 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (C_{Ar} Ph), 129.4 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.2 (2 CH_{Ar} Ph, C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 134.2 (CH_{Ar} Ph), 137.1 (C_{Ar} Ph), 139.0 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.7 (C_{Ar} PMP), 159.7 (C=O), 162.8 (C=O), 165.1 (C=O).

IR (CHCl₃) 3355 (NH), 1766, 1732, 1676 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₂₉N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 521.2076; Encontrado: 521.2075

(-)-(3*S*,4*S*)-3-Bencilcarbamoi-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(*o*-yodobenzoiloxi)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(-)-13d



Método A. A partir de 42 mg (0.14 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 84 mg (89%) del compuesto *sin*-(-)-**13d** como un aceite incoloro.

[α]_D = - 1.3 (c 0.4, CHCl₃).

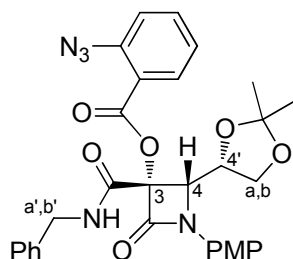
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.28 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 3.81 (3H, s, MeO), 3.99 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=6.9 Hz, Ha), 4.12 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=6.7 Hz, Hb), 4.43 (1H, dd, ²*J*=14.9 Hz, ³*J*=5.4 Hz, Ha'), 4.53 (1H, q, ³*J*=6.8 Hz, H4'), 4.66 (1H, dd, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=6.4 Hz, Hb'), 5.00 (1H, d, ³*J*=6.6 Hz, H4), 6.76 (1H, t, ³*J*=5.8 Hz, NH), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.23 (1H, td, ³*J*=7.7 Hz, ⁴*J*=1.8 Hz, CH_{Ar} Ph), 7.28-7.37 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.56 (1H, td, ³*J*=7.6 Hz, ⁴*J*=1.1 Hz, CH_{Ar} Ph), 7.61 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.88 (1H, dd, ³*J*=7.8 Hz, ⁴*J*=1.6 Hz, CH_{Ar} Ph), 8.02 (1H, dd, ³*J*=8.0 Hz, ⁴*J*=0.9 Hz, CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.2 (Me), 26.4 (Me), 44.1 (CH₂NH), 55.5 (MeO), 63.8 (C₄), 66.8 (CH₂O), 79.9 (C_{4'}), 86.9 (C₃), 94.4 (C_{Ar}I), 110.2 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.1 (CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 130.1 (C_{Ar} PMP), 131.7 (CH_{Ar} Ph), 132.9 (C_{Ar} Ph), 133.7 (CH_{Ar} Ph), 137.0 (C_{Ar} Ph), 141.7 (CH_{Ar} Ph), 157.3 (C_{Ar} PMP), 159.6 (C=O), 164.0 (C=O), 164.3 (C=O).

IR (CHCl₃) 3333 (NH), 1764, 1680 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₃₀H₃₀IN₂O₇⁺
Calculado: 657.1098; Encontrado: 657.1094

(–)-(3*S*,4*S*)-3-Bencilcarbamoil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(*o*-azidobenzoiloil)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(–)-13e



Método A. A partir de 33 mg (0.11 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 58 mg (90%) del compuesto *sin*-(–)-**13e** como un aceite poco coloreado.

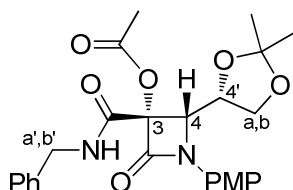
[α]_D = – 17.1 (c 1.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.31 (3H, s, Me), 1.48 (3H, s, Me), 3.82 (3H, s, MeO), 3.83 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=7.2 Hz, Ha), 4.02 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.51 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.1 Hz, Ha'), 4.55 (1H, q, ³J=7.2 Hz, H4'), 4.63 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.8 Hz, Hb'), 4.91 (1H, d, ³J=7.8 Hz, H4), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.20 (1H, d, ³J=7.7 Hz, CH_{Ar} Ph), 7.21 (1H, t, ³J=8.0 Hz, CH_{Ar} Ph), 7.29-7.38 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.55 (1H, t, ³J=5.3 Hz, NH), 7.61 (1H, td, ³J=8.2 Hz, ⁴J=1.6 Hz, CH_{Ar} Ph), 7.69 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.95 (1H, dd, ³J=7.9 Hz, ⁴J=1.5 Hz, CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.2 (Me), 26.5 (Me), 44.2 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 65.3 (C₄), 66.6 (CH₂O), 75.1 (C_{4'}), 86.9 (C₃), 110.2 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.4 (CH_{Ar} Ph), 119.9 (C_{Ar} Ph), 120.5 (2 CH_{Ar} PMP), 125.0 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 127.85 (CH_{Ar} Ph), 128.9 (2 CH_{Ar} Ph), 130.4 (C_{Ar} PMP), 133.2 (CH_{Ar} Ph), 134.7 (CH_{Ar} Ph), 136.9 (C_{Ar} Ph), 140.1 (C_{Ar}N₃), 157.0 (C_{Ar} PMP), 159.4 (C=O), 163.1 (C=O), 164.2 (C=O).

IR (CHCl₃) 3354 (NH), 2123 (N₃), 1766, 1735, 1683 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₃₀H₃₀N₅O₇⁺
Calculado: 572.2145; Encontrado: 572.2146

(+)-(3S,4S)-3-Acetoxi-3-Bencilcarbamoi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-13f

Método A. A partir de 36 mg (0.12 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 54 mg (100%) del compuesto *sin*-(+)-**13f** como un aceite poco coloreado.

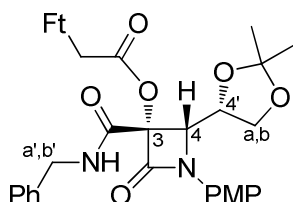
$[\alpha]_D = +44.2$ (c 1.7, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.35 (3H, s, Me), 1.48 (3H, s, Me), 2.19 (3H, s, MeCO), 3.80 (3H, s, MeO), 3.97 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.8 Hz, Ha), 4.16 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.36 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=5.0 Hz, Ha'), 4.41 (1H, q, ³J=7.0 Hz, H4'), 4.59 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=6.2 Hz, Hb'), 4.73 (1H, d, ³J=7.3 Hz, H4), 6.83 (1H, t, ³J=5.8 Hz, NH), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.25-7.37 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.60 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 20.6 (MeCO), 25.1 (Me), 26.4 (Me), 43.9 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 64.3 (C4), 66.6 (CH₂O), 75.3 (C4'), 86.0 (C3), 110.2 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.5 (2 CH_{Ar} PMP), 127.6 (3 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 130.1 (C_{Ar} PMP), 137.0 (C_{Ar} Ph), 157.2 (C_{Ar} PMP), 160.0 (C=O), 164.4 (C=O), 168.5 (C=O).

IR (CHCl₃) 3332 (NH), 1754, 1677 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₅H₂₉N₂O₇⁺
Calculado: 469.1969; Encontrado: 469.1976

(-)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-ftalimidilacetoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(-)-13g

Método A. A partir de 40 mg (0.14 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 76 mg (91%) del compuesto *sin*-(-)-**13g** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -13.2$ (c 3.1, CHCl₃).

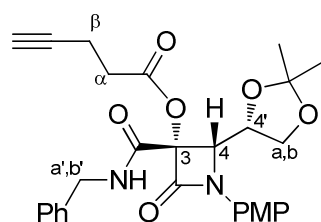
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.37 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 3.79 (3H, s, MeO), 3.82 (1H, dd, ²J=9.0 Hz, ³J=6.8 Hz, Ha), 4.12 (1H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=6.9 Hz, Hb), 4.39 (1H, q, ³J=7.0 Hz, H4'), 4.41 (1H, dd, ²J=14.0 Hz, ³J=6.3 Hz, Ha'), 4.56 (1H, dd, ²J=15.2 Hz, ³J=5.7 Hz, Hb'), 4.57 (2H, s, CH₂Ft), 5.00 (1H, d, ³J=6.4 Hz, H4), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.07 (1H, s_a, NH), 7.23-7.32 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.52 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.76 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.86 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 24.8 (Me), 26.3 (Me), 38.8 (CH₂Ft), 44.0 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 63.4 (C4), 66.5 (CH₂O), 74.4 (C4'), 87.2 (C3), 110.2 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 121.0 (2 CH_{Ar} PMP), 123.8 (2 CH_{Ar} Ft), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.9 (C_{Ar} PMP), 131.7 (2 C_{Ar} Ft), 134.5 (2 CH_{Ar} Ft), 137.0 (C_{Ar} Ph), 157.3 (C_{Ar} PMP), 159.1 (C=O), 163.2 (C=O), 165.5 (C=O), 167.1 (2 NC=O Ft).

IR (CHCl₃) 3342 (NH), 1764, 1722, 1683 (OC=O, 4 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₃H₃₂N₃O₉⁺
(ESI) Calculado: 614.2133; Encontrado: 614.2132

(+)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoyl-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(4-pentinoiloxi)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-13h



Método A. A partir de 221 mg (0.76 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 384 mg (100%) del compuesto *sin*-(+)-**13h** como un aceite poco coloreado.

[α]_D = + 15.5 (*c* 0.6, CHCl₃).

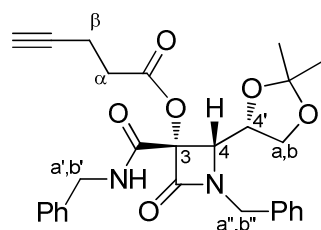
¹H-RMN 1.33 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 1.89 (1H, t, ⁴*J*=2.6 Hz, ≡CH), 2.51-2.56 (2H, m, CH₂β), 2.67-2.72 (2H, m, CH₂α), 3.80 (3H, s, MeO), 3.92 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=6.8 Hz, Ha), 4.16 (1H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=6.7 Hz, Hb), 4.36 (1H, dd, ²*J*=14.9 Hz, ³*J*=5.4 Hz, Ha'), 4.41 (1H, q, ³*J*=6.9 Hz, H4'), 4.57 (1H, dd, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=6.2 Hz, Hb'), 4.82 (1H, d, ³*J*=7.2 Hz, H4), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.92 (1H, t, ³*J*=5.7 Hz, NH), 7.24-7.34 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.59 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 14.2 (CH₂β), 25.1 (Me), 26.4 (Me), 33.0 (CH₂α), 43.9 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 64.1 (C4), 66.7 (CH₂O), 69.8 (≡CH), 75.0 (C4'), 81.8 (≡C), 86.3 (C3), 110.2 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.6 (2 CH_{Ar} PMP), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 130.1 (C_{Ar} PMP), 137.0 (C_{Ar} Ph), 157.2 (C_{Ar} PMP), 159.7 (C=O), 164.1 (C=O), 169.5 (C=O).

IR (CHCl₃) 3295 (NH), 1758, 1678 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₈H₃₁N₂O₇⁺
(ESI) Calculado: 507.2131; Encontrado: 507.2124

(-)-(3S,4S)-1-Bencil-3-bencilcarbamoyl-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(4-pentinoiloxi)-2-azetidinona, *sin*-(-)-13i



Método A. A partir de 46 mg (0.17 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1b**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 44 mg (53%) del compuesto *sin*-(-)-**13i** como un aceite incoloro.

[α]_D = - 59.8 (*c* 1.1, CHCl₃).

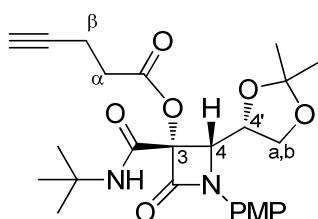
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.32 (3H, s, Me), 1.33 (3H, s, Me), 1.84 (1H, t, $^4J=2.6$ Hz, $\equiv\text{CH}$), 2.48-2.54 (2H, m, $\text{CH}_2\beta$), 2.61-2.67 (2H, m, $\text{CH}_2\alpha$), 3.76 (1H, dd, $^2J=9.1$ Hz, $^3J=5.4$ Hz, Ha), 4.05 (1H, dd, $^2J=9.0$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, Hb), 4.10 (1H, d, $^3J=7.4$ Hz, H4), 4.26 (1H, d, $^2J=14.9$ Hz, Ha''), 4.27-4.36 (1H, m, H4'), 4.48 (2H, d, $^3J=5.7$ Hz, Ha', Hb'), 4.94 (1H, d, $^2J=14.9$ Hz, Hb''), 6.55 (1H, t, $^3J=5.6$ Hz, NH), 7.21-7.37 (10H, m, 10 CH_{Ar} Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 14.1 ($\text{CH}_2\beta$), 24.9 (Me), 26.4 (Me), 32.9 ($\text{CH}_2\alpha$), 43.8 (CH_2NH), 45.7 (CH_2N), 61.7 (C_4), 66.6 (CH_2O), 69.8 ($\equiv\text{CH}$), 74.7 (C_4'), 81.8 ($\equiv\text{C}$), 86.8 (C_3), 110.1 (CMe_2), 127.61 (CH_{Ar} Ph), 127.64 (2 CH_{Ar} Ph), 127.9 (CH_{Ar} Ph), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (4 CH_{Ar} Ph), 134.4 (C_{Ar} Ph), 137.1 (C_{Ar} Ph), 162.4 ($\text{C}=\text{O}$), 164.3 ($\text{C}=\text{O}$), 169.6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (CHCl_3) 3299 (NH), 1762, 1680 ($\text{OC}=\text{O}$, 2 $\text{NC}=\text{O}$).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6^+$
Calculado: 491.2174; Encontrado: 491.2182

(+)-(3*S*,4*S*)-3-*terc*-Butilcarbamoil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(4-pentinoiloxi)-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-13j



Método A. A partir de 40 mg (0.14 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/ AcOEt 1:1), se obtuvieron 58 mg (88%) del compuesto *sin*-(+)-**13j** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = +53.3$ (c 1.0, CHCl_3).

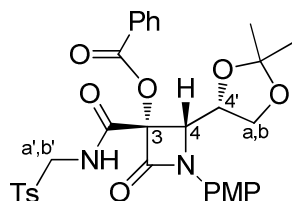
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.33 (3H, s, Me), 1.36 (9H, s, Me_3C), 1.49 (3H, s, Me), 2.04 (1H, t, $^4J=2.6$ Hz, $\equiv\text{CH}$), 2.53-2.59 (2H, m, $\text{CH}_2\beta$), 2.68-2.73 (2H, m, $\text{CH}_2\alpha$), 3.81 (3H, s, MeO), 3.99 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, Ha), 4.19 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, Hb), 4.38 (1H, q, $^3J=7.1$ Hz, H4'), 4.62 (1H, d, $^3J=7.6$ Hz, H4), 6.17 (1H, s_a, NH), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.63 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 14.1 ($\text{CH}_2\beta$), 25.0 (Me), 26.4 (Me), 28.4 (Me_3C), 33.0 ($\text{CH}_2\alpha$), 52.2 (CMe_3), 55.4 (MeO), 64.2 (C_4), 66.7 (CH_2O), 69.8 ($\equiv\text{CH}$), 75.3 (C_4'), 81.6 ($\equiv\text{C}$), 86.4 (C_3), 110.1 (CMe_2), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.4 (2 CH_{Ar} PMP), 130.2 (C_{Ar} PMP), 157.1 (C_{Ar} PMP), 160.1 ($\text{C}=\text{O}$), 163.2 ($\text{C}=\text{O}$), 169.3 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (CHCl_3) 3304 (NH), 1755, 1684 ($\text{OC}=\text{O}$, 2 $\text{NC}=\text{O}$).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7^+$
Calculado: 473.2282; Encontrado: 473.2303

(+)-(3S,4S)-3-Benzoiloxi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-3-(tosilmetil)carbamoil-2-azetidinona, *sin*-(+)-13k



Método A. A partir de 48 mg (0.16 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 100 mg (100%) del compuesto *sin*-(+)-**13k**. **Método B.** A partir de 28 mg (0.10 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 52 mg (89%) del compuesto *sin*-(+)-**13k**.

Sólido amarillo.

P.f. 208-210 °C.

$[\alpha]_D = +31.0$ (*c* 1.4, CHCl₃).

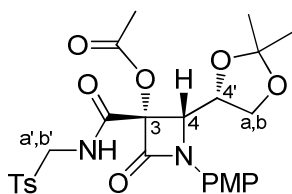
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.24 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 2.28 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.79 (1H, dd, ²*J*=8.7 Hz, ³*J*=6.8 Hz, Ha), 3.83 (3H, s, MeO), 4.04 (1H, dd, ²*J*=8.9 Hz, ³*J*=6.7 Hz, Hb), 4.38 (1H, q, ³*J*=6.9 Hz, H4'), 4.57 (1H, d, ³*J*=7.3 Hz, H4), 4.59 (1H, dd, ²*J*=14.0 Hz, ³*J*=6.8 Hz, Ha'), 4.85 (1H, dd, ²*J*=14.2 Hz, ³*J*=7.4 Hz, Hb'), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.11 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.33 (1H, t, ³*J*=6.7 Hz, NH), 7.49 (2H, t, ³*J*=7.7 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.59 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.60-7.67 (1H, m, CH_{Ar} Ph), 7.68 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 8.01-8.07 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 21.5 (MeC₆H₄), 25.0 (Me), 26.4 (Me), 55.5 (MeO), 60.1 (CH₂NH), 63.7 (C4), 66.7 (CH₂O), 75.0 (C4'), 86.0 (C3), 110.2 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.5 (2 CH_{Ar} PMP), 127.5 (C_{Ar} Ph), 128.9, 129.0 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.9 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.1 (C_{Ar} PMP), 130.2 (2 CH_{Ar} Ph), 133.4 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 134.5 (CH_{Ar} Ph), 145.3 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 157.2 (C_{Ar} PMP), 158.9 (C=O), 164.0 (C=O), 164.3 (C=O).

IR (KBr) 3328 (NH), 1766, 1737, 1701 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₃₃N₂O₇S⁺
(ESI) Calculado: 609.1907; Encontrado: 609.1894

(+)-(3S,4S)-3-Acetoxi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-3-(tosilmetil)carbamoil-2-azetidinona, *sin*-(+)-13l



Método A. A partir de 39 mg (0.13 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el correspondiente producto (+)-**13l**, tras una conversión del 90% de la cetona de partida. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1) se obtuvieron 37 mg (56%) del compuesto *sin*-(+)-**13l**. **Método B.** A partir de 39 mg (0.13 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 24 mg (34%) del compuesto *sin*-(+)-**13l**.

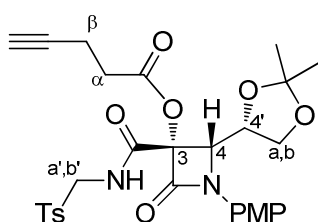
Sólido blanco.

P.f. 197-198 °C.

$[\alpha]_D = +45.6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C)	1.32 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 2.20 (3H, s, MeCO), 2.31 (3H, s, <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 3.71 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, Ha), 3.82 (3H, s, MeO), 4.05 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, Hb), 4.31 (1H, q, $^3J=6.9$ Hz, H4'), 4.40 (1H, d, $^3J=7.4$ Hz, H4), 4.60 (1H, dd, $^2J=14.1$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, Ha'), 4.86 (1H, dd, $^2J=14.2$ Hz, $^3J=7.5$ Hz, Hb'), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.16 (2H, AAB'B', 2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 7.49 (1H, t, $^3J=6.7$ Hz, NH), 7.56 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.70 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄).
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C)	20.5 (MeCO), 21.6 (MeC ₆ H ₄), 25.0 (Me), 26.4 (Me), 55.5 (MeO), 60.2 (CH ₂ NH), 63.9 (C4), 66.5 (CH ₂ O), 74.9 (C4'), 85.7 (C3), 110.2 (CMe ₂), 114.1 (2 CH _{Ar} PMP), 120.4 (2 CH _{Ar} PMP), 128.9 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 129.9 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 130.0 (C _{Ar} PMP), 133.5 (C _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 145.4 (C _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 157.2 (C _{Ar} PMP), 158.9 (C=O), 164.2 (C=O), 168.6 (C=O).
IR (KBr)	3324 (NH), 1761, 1699 (OC=O, 2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+Na] ⁺ C ₂₆ H ₃₀ N ₂ NaO ₉ S ⁺ Calculado: 569.1564; Encontrado: 569.1553

(+)-(3*S*,4*S*)-4-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)-3-(4-pentinoiloxi)-3-(tosilmetil)carbamoil-2-azetidinona, *sin*-(+)-13m

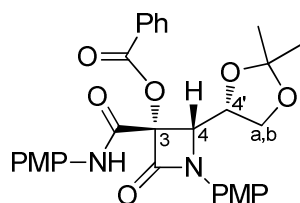


Método B. A partir de 49 mg (0.17 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 60 mg (62%) del compuesto *sin*-(+)-**13m** como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = +22.4$ (c 2.0, CHCl₃).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C)	1.31 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 2.14 (1H, t, $^4J=2.6$ Hz, $\equiv\text{CH}$), 2.32 (3H, s, <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 2.55-2.60 (2H, m, CH ₂ β), 2.72 (2H, t, $^3J=6.7$ Hz, CH ₂ α), 3.71 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, Ha), 3.83 (3H, s, MeO), 4.09 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, Hb), 4.32 (1H, q, $^3J=6.8$ Hz, H4'), 4.40 (1H, d, $^3J=7.3$ Hz, H4), 4.53 (1H, dd, $^2J=14.2$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, Ha'), 4.84 (1H, dd, $^2J=14.2$ Hz, $^3J=7.6$ Hz, Hb'), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.18 (2H, AAB'B', 2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 7.22 (1H, t, $^3J=7.1$ Hz, NH), 7.56 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.71 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄).
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C)	14.2 (CH ₂ β), 21.6 (MeC ₆ H ₄), 25.0 (Me), 26.4 (Me), 32.9 (CH ₂ α), 55.5 (MeO), 60.1 (CH ₂ NH), 63.8 (C4), 66.5 (CH ₂ O), 70.1 ($\equiv\text{CH}$), 74.7 (C4'), 81.8 ($\equiv\text{C}$), 85.9 (C3), 110.2 (CMe ₂), 114.0 (2 CH _{Ar} PMP), 120.5 (2 CH _{Ar} PMP), 129.0 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 130.0 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ , C _{Ar} PMP), 133.3 (C _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 145.4 (C _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 157.2 (C _{Ar} PMP), 158.6 (C=O), 163.9 (C=O), 169.6 (C=O).
IR (CHCl ₃)	3300 (NH), 1761, 1698 (OC=O, 2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₉ H ₃₃ N ₂ O ₉ S ⁺ Calculado: 585.1907; Encontrado: 585.1910

(+)-(3S,4S)-3-Benzoiloxi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-3-(p-metoxifenil)carbamoil-2-azetidinona, *sin*-(+)-13n



Método A. A partir de 45 mg (0.16 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** se aisló el correspondiente producto (+)-**13n**, tras una conversión del 60% de la cetona de partida. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1) se obtuvieron 21 mg (41%) del compuesto *sin*-(+)-**13n**.

Método C. A partir de 45 mg (0.15 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 61 mg (74%) del compuesto *sin*-(+)-**13n**.

Aceite coloreado.

$[\alpha]_D = +25.6$ (c 0.3, CHCl₃).

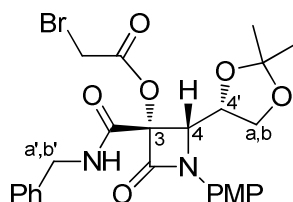
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.31 (3H, s, Me), 1.50 (3H, s, Me), 3.78 (3H, s, MeO), 3.82 (3H, s, MeO), 4.11 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.9 Hz, Ha), 4.20 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.55 (1H, q, ³J=7.8 Hz, H4'), 4.94 (1H, d, ³J=7.8 Hz, H4), 6.84 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.93 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.44 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.52 (2H, t, ³J=7.6 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.63-7.67 (1H, m, CH_{Ar} Ph), 7.64 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 8.08 (2H, d, ³J=7.2 Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 8.16 (1H, s_a, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.2 (Me), 26.5 (Me), 55.4 (MeO), 55.5 (MeO), 64.4 (C4), 66.9 (CH₂O), 75.4 (C4'), 86.5 (C3), 110.3 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 120.6 (2 CH_{Ar} PMP), 122.1 (2 CH_{Ar} PMP), 127.9 (C_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 129.8 (C_{Ar} PMP), 130.1 (2 CH_{Ar} Ph), 130.2 (C_{Ar} PMP), 134.3 (CH_{Ar} Ph), 157.1 (C_{Ar} PMP), 157.2 (C_{Ar} PMP), 160.2 (C=O), 162.0 (C=O), 164.5 (C=O).

IR (CHCl₃) 3309 (NH), 1753, 1687 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₁N₂O₈⁺
(ESI) Calculado: 547.2080; Encontrado: 547.2075

(+)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoil-3-bromoacetoxi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-13o



Método A. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 46 mg (49%) del compuesto *sin*-(+)-**13o** y 8 mg (11%) del compuesto *sin*-(-)-**14a**.

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +26.4$ (c 1.8, CHCl₃).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.35 (3H, s, Me), 1.48 (3H, s, Me), 3.81 (3H, s, MeO), 3.93 (2H, s, CH_2Br), 3.97 (1H, dd, $^2J=8.9$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, Ha), 4.24 (1H, dd, $^2J=8.9$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, Hb), 4.37 (1H, dd, $^2J=15.1$ Hz, $^3J=5.8$ Hz, Ha'), 4.42 (1H, q, $^3J=6.7$ Hz, H4'), 4.59 (1H, dd, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, Hb'), 4.77 (1H, d, $^3J=7.3$ Hz, H4), 6.85-6.90 (1H, m, NH), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.24-7.36 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.60 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 24.3 (CH_2Br), 25.0 (Me), 26.4 (Me), 44.0 (CH_2NH), 55.6 (MeO), 64.2 (C4), 66.7 (CH_2O), 75.0 (C4'), 86.7 (C3), 110.4 (CMe_2), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (2 CH_{Ar} PMP), 127.69 (2 CH_{Ar} Ph), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 129.8 (C_{Ar} PMP), 136.8 (C_{Ar} Ph), 157.4 (C_{Ar} PMP), 159.1 (C=O), 163.6 (C=O), 164.9 (C=O).

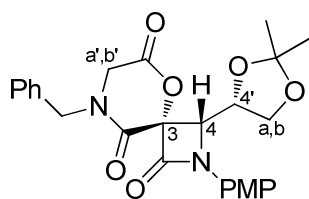
IR (CHCl_3) 3336 (NH), 1758, 1673 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_7^+$
Calculado: 547.1074; Encontrado: 547.1079

IV.3.5. Síntesis del híbrido β -lactama-morfolindiona espirocíclico (–)-15

Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-1a (58 mg, 0.2 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido bromoacético (29 mg, 0.21 mmol) y bencilisonitrilo (27 μL , 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. Entonces, se añadió DIPEA (36 μL , 0.21 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo, con agitación constante, a temperatura ambiente durante 2h. Finalizada la reacción, se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (1 mL) y se añadió agua (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 3:1, obteniéndose 52 mg (56%) del compuesto (–)-15.

Híbrido β -lactama-morfolindiona espirocíclico (–)-15



Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_{\text{D}} = -2.5$ (c 0.5, CHCl_3).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.34 (3H, s, Me), 1.53 (3H, s, Me), 3.58 (1H, dd, $^2J=9.1$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, Ha), 3.81 (3H, s, MeO), 4.20 (1H, dd, $^2J=9.1$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, Hb), 4.42 (1H, dt, $^3J=8.7$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, H4'), 4.61 (1H, d, $^2J=16.7$ Hz, Ha'), 4.77 (1H, d, $^3J=8.9$ Hz, H4), 5.16 (1H, d, $^2J=16.5$ Hz, Hb'), 5.03 (2H, s, CH_2Ph), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.28-7.34 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.63 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN 24.8 (Me), 26.5 (Me), 43.0 (CH_2Ph), 55.4 (MeO), 63.7 (C4), 66.3 (CH_2N), (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 66.8 (CH_2O), 75.9 (C4'), 86.3 (C3), 110.4 (CMe_2), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.3 (2 CH_{Ar} PMP), 127.9 (CH_{Ar} Ph), 128.3 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 129.9 (C_{Ar} PMP), 135.5 (C_{Ar} Ph), 157.2 (C_{Ar} PMP), 159.2 ($\text{C}=\text{O}$), 165.4 ($\text{NC}=\text{O}$), 167.5 ($\text{NC}=\text{O}$).

IR (CHCl_3) 1755, 1692 ($\text{OC}=\text{O}$, 2 $\text{NC}=\text{O}$).

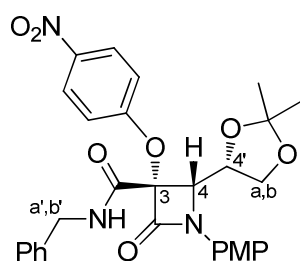
HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7^+$
(ESI) Calculado: 467.1813; Encontrado: 467.1808

IV.3.6. Procedimientos generales de reacción multicomponente de Passerini-Smiles en la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**

Método A. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió el correspondiente fenol (1.05 mmol) e isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Finalizada la reacción, se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (2 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 x 2 mL), se secó sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió 2-nitrofenol (1.05 mmol) y bencilisonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C en un tubo cerrado hasta desaparición total del material de partida. Finalizada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (2 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 x 2 mL), se secó sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3*S*,4*S*)-3-Bencilcarbamoil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)- 3-(*p*-nitrofenoxi)-2-azetidinona, *sin*-(+)-**16a**



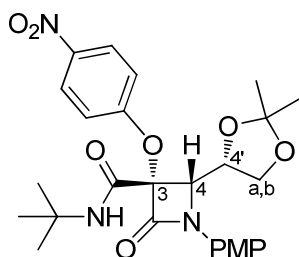
Método A. A partir de 35 mg (0.12 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/ AcOEt 3:2), se obtuvieron 52 mg (79%) del compuesto *sin*-(+)-**16a** como un sólido amarillo.

P.f. $164\text{--}166^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = +167.0$ (*c* 0.4, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C)	1.37 (3H, s, Me), 1.54 (3H, s, Me), 3.81-3.85 (1H, m, Ha), 3.83 (3H, s, MeO), 4.12 (1H, dd, $^2J=8.9$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, Hb), 4.28 (1H, dd, $^2J=14.6$ Hz, $^3J=5.4$ Hz, Ha'), 4.41-4.46 (1H, m, H4'), 4.50-4.59 (2H, m, Hb', H4), 6.48 (1H, t, $^3J=5.9$ Hz, NH), 6.92 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.02 (2H, dd, $^3J=7.5$ Hz, $^4J=1.9$ Hz, 2 CH_{Ar} Ph), 7.20-7.27 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.34 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 7.68 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 8.12 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C)	24.8 (Me), 26.5 (Me), 43.8 (CH_2NH), 55.5 (MeO), 65.7 (C4), 66.9 (CH_2O), 76.0 (C4'), 88.7 (C3), 110.4 (CMe_2), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 118.3 (2 CH_{Ar} $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 120.5 (2 CH_{Ar} PMP), 125.7 (2 CH_{Ar} $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.0 (CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 129.8 (C_{Ar} PMP), 136.5 (C_{Ar} Ph), 143.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 157.4 (C_{Ar} PMP), 159.3 (NC=O), 160.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 164.4 (NC=O).
IR (KBr)	3351 (NH), 1756 (NC=O), 1676 (NC=O).
HRMS (ESI)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_8^+$ Calculado: 548.2027; Encontrado: 548.2030

(+)-(3*S*,4*S*)-3-*terc*-Butilcarbamoil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)-3-(*p*-nitrofenoxi)-2-azetidinona, *sin*-(+)-16b

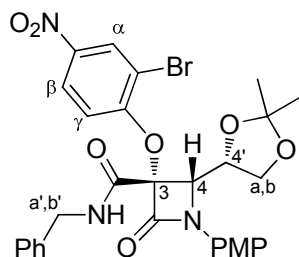


Método A. A partir de 35 mg (0.12 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 39 mg (63%) del compuesto *sin*-(+)-**16b** como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_{\text{D}} = +142.0$ (c 0.4, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C)	1.24 (9H, s, Me_3C), 1.37 (3H, s, Me), 1.54 (3H, s, Me), 3.83 (3H, s, MeO), 4.10 (1H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, Ha), 4.42 (1H, dd, $^2J=8.7$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, Hb), 4.46 (1H, d, $^3J=8.0$ Hz, H4), 4.50-4.57 (1H, m, H4'), 5.95 (1H, s _a , NH), 6.92 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.40 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 7.69 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 8.24 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C)	24.8 (Me), 26.5 (Me), 28.4 (Me_3C), 52.6 (CMe_3), 55.5 (MeO), 65.7 (C4), 66.9 (CH_2O), 76.0 (C4'), 89.0 (C3), 110.4 (CMe_2), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (2 CH_{Ar} $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 120.5 (2 CH_{Ar} PMP), 125.6 (2 CH_{Ar} $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 130.0 (C_{Ar} PMP), 143.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 157.4 (C_{Ar} PMP), 159.6 (NC=O), 160.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 163.4 (NC=O).
IR (CHCl_3)	3394 (NH), 1758 (NC=O), 1684 (NC=O).
HRMS (ESI)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8^+$ Calculado: 514.2184; Encontrado: 514.2191

(+)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoyl-3-(2-bromo-4-nitrofenoxi)-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-16c



Método A. A partir de 101 mg (0.35 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 205 mg (94%) del compuesto *sin*-(+)-**16c** como un aceite coloreado.

$[\alpha]_D = +153.4$ (*c* 2.0, CHCl₃).

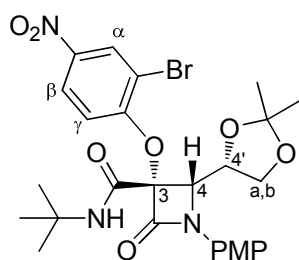
¹H-RMN 1.38 (3H, s, Me), 1.57 (3H, s, Me), 3.83 (3H, s, MeO), 4.10-4.17 (1H, m, Ha), 4.39 (1H, dd, ²*J*=14.6 Hz, ³*J*=5.8 Hz, Ha'), 4.46 (1H, d, ³*J*=7.0 Hz, H4), 4.50 (1H, dd, ²*J*=14.2 Hz, ³*J*=5.8 Hz, Hb'), 4.64-4.71 (2H, m, H4', Hb), 6.39 (1H, t, ³*J*=5.9 Hz, NH), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.06-7.10 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.24-7.33 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.68 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.75 (1H, d, ³*J*=9.2 Hz, CH_{Ar}γ), 8.01 (1H, dd, ³*J*=9.2 Hz, ⁴*J*=2.8 Hz, CH_{Ar}β), 8.41 (1H, d, ⁴*J*=2.8 Hz, CH_{Ar}α).

¹³C-RMN 24.7 (Me), 26.7 (Me), 43.9 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 66.0 (C4), 67.4 (CH₂O), 76.1 (C4'), 89.3 (C3), 110.6 (CMe₂), 112.3 (C_{Ar}Br), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 117.4 (CH_{Ar}γ), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 124.3 (CH_{Ar}β), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.0 (CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 129.1 (CH_{Ar}α), 129.6 (C_{Ar} PMP), 136.6 (C_{Ar} Ph), 143.3 (C_{Ar}NO₂), 156.4 (C_{Ar}O), 157.5 (C_{Ar} PMP), 159.4 (NC=O), 164.2 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3347 (NH), 1757 (NC=O), 1680 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₉H₂₉BrN₃O₈⁺
(ESI) Calculado: 626.1133; Encontrado: 626.1137

(+)-(3S,4S)-3-(2-Bromo-4-nitrofenoxi)-3-terc-butilcarbamoyl-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-16d



Método A. A partir de 101 mg (0.35 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 183 mg (89%) del compuesto *sin*-(+)-**16d** como un aceite coloreado.

$[\alpha]_D = +158.3$ (*c* 3.2, CHCl₃).

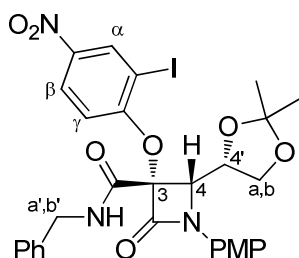
¹H-RMN 1.28 (9H, s, Me₃C), 1.38 (3H, s, Me), 1.58 (3H, s, Me), 3.83 (3H, s, MeO), 4.07-4.13 (1H, m, Ha), 4.36-4.42 (1H, m, H4), 4.63-4.70 (2H, m, H4', Hb), 5.84 (1H, s_a, NH), 6.92 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.70 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.91 (1H, d, ³*J*=9.2 Hz, CH_{Ar}γ), 8.21 (1H, dd, ³*J*=9.2 Hz, ⁴*J*=2.6 Hz, CH_{Ar}β), 8.50 (1H, d, ⁴*J*=2.8 Hz, CH_{Ar}α).

^{13}C -RMN 24.7 (Me), 26.6 (Me), 28.4 (Me_3C), 52.8 (CMe_3), 55.5 (MeO), 66.1 (C_4), (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 67.4 (CH_2O), 76.0 (C_4'), 89.6 (C_3), 110.5 (CMe_2), 112.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{Br}$), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 117.5 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\gamma$), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 124.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\beta$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\alpha$), 129.8 (C_{Ar} PMP), 143.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 156.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 157.5 (C_{Ar} PMP), 159.8 (NC=O), 163.6 (NC=O).

IR (CHCl_3) 3405 (NH), 1758 (NC=O), 1689 (NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_8^+$
(ESI) Calculado: 592.1289; Encontrado: 592.1285

(+)-(3*S*,4*S*)-3-Bencilcarbamoil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)-3-(2-yodo-4-nitrofenoxi)-2-azetidinona, *sin*-(+)-16e



Método A. A partir de 103 mg (0.36 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/ AcOEt 1:1), se obtuvieron 174 mg (73%) del compuesto *sin*-(+)-**16e** como un aceite coloreado.

$[\alpha]_{\text{D}} = +132.3$ (c 0.8, CHCl_3).

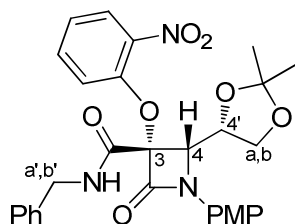
^1H -RMN 1.38 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me), 3.83 (3H, s, MeO), 4.09-4.15 (1H, m, Ha), 4.40 (1H, dd, $^2J=14.8$ Hz, $^3J=5.8$ Hz, Ha'), 4.46 (1H, d, $^3J=8.2$ Hz, H4), 4.50 (1H, dd, $^2J=14.6$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, Hb'), 4.69-4.77 (2H, m, H4', Hb), 6.35 (1H, t, $^3J=5.7$ Hz, NH), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.08-7.11 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.26-7.28 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.64 (1H, d, $^3J=8.9$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\gamma$), 7.66 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 8.04 (1H, dd, $^3J=9.2$ Hz, $^4J=2.8$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\beta$), 8.61 (1H, d, $^4J=2.6$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\alpha$).

^{13}C -RMN 24.8 (Me), 26.7 (Me), 43.9 (CH_2NH), 55.4 (MeO), 65.9 (C_4), 67.9 (CH_2O), (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 75.8 (C_4'), 85.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{I}$), 89.5 (C_3), 110.6 (CMe_2), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 116.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\gamma$), 121.0 (2 CH_{Ar} PMP), 125.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\beta$), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.0 (CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 129.6 (C_{Ar} PMP), 135.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\alpha$), 136.6 (C_{Ar} Ph), 143.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 157.5 (C_{Ar} PMP), 158.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 159.3 (NC=O), 164.3 (NC=O).

IR (CHCl_3) 3361 (NH), 1759 (NC=O), 1680 (NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{IN}_3\text{O}_8^+$
(ESI) Calculado: 674.0994; Encontrado: 674.1007

(+)-(3*S*,4*S*)-3-Bencilcarbamoil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)-3-(*o*-nitrofenoxi)-2-azetidinona, *sin*-(+)-16f



Método B. A partir de 32 mg (0.11 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 38 mg (63%) del compuesto *sin*-(+)-**16f** como un aceite coloreado.

$[\alpha]_D = +66.1$ (*c* 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN 1.34 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me), 3.82 (3H, s, MeO), 3.97 (1H, dd, ²*J*=9.4 Hz, ³*J*=5.1 Hz, Ha), 4.28-4.34 (1H, m, Ha'), 4.32 (1H, dd, ²*J*=9.4 Hz, ³*J*=6.6 Hz, Hb), 4.42 (1H, d, ³*J*=8.9 Hz, H4), 4.51-4.58 (2H, m, Hb', H4'), 6.87-6.94 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.09 (1H, t, ³*J*=5.6 Hz, NH), 7.07-7.23 (4H, m, 3 CH_{Ar} Ph, CH_{Ar}), 7.53 (1H, td, ³*J*=8.0 Hz, ⁴*J*=1.7 Hz, CH_{Ar}), 7.70 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.71 (1H, td, ³*J*=8.8 Hz, ⁴*J*=1.6 Hz, CH_{Ar}), 8.17 (1H, d, ³*J*=8.5 Hz, CH_{Ar}).

¹³C-RMN 24.6 (Me), 26.6 (Me), 43.7 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 65.9 (C4), 66.9 (CH₂O), 76.1 (C4'), 89.9 (C3), 110.4 (CMe₂), 113.9 (2 CH_{Ar} PMP), 119.7 (CH_{Ar}), 120.9 (2 CH_{Ar} PMP), 123.6 (2CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 127.4 (2 CH_{Ar} Ph), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 129.8 (C_{Ar} PMP), 134.6 (CH_{Ar}), 136.7 (C_{Ar} Ph), 140.1 (C_{Ar}NO₂), 147.7 (C_{Ar}O), 157.3 (C_{Ar} PMP), 159.5 (NC=O), 165.1(NC=O).

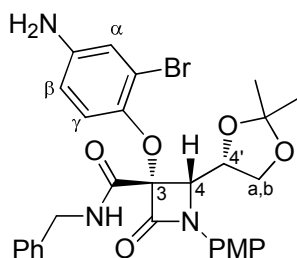
IR (CHCl₃) 3602 (NH), 1759 (NC=O), 1679 (NC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₉H₂₉N₃NaO₈⁺
(ESI) Calculado: 570.1847; Encontrado: 570.1857

IV.3.7. Procedimiento de reducción del aducto Passerini-Smiles *sin*-(+)-**16c**

Sobre una disolución de aducto Passerini-Smiles *sin*-(+)-**16c** (62 mg, 0.1 mmol) en metanol (0.85 mL) a 0 °C, en atmósfera de argón, y en presencia de cloruro de níquel hexahidratado (23.6 mg, 0.1 mmol), se añadió lentamente borohidruro sódico (26.5 mg, 0.7 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación durante 30 minutos. Finalizada la reacción, se eliminó el metanol por destilación a presión reducida. Sobre el crudo de reacción se adicionaron 20 mL de AcOEt y 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La disolución resultante se filtró y se extrajo con AcOEt (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 3:1, obteniéndose 26 mg (43%) del compuesto (+)-**17**.

(+)-(3*S*,4*S*)-3-(4-Amino-2-bromofenoxi)- 3-bencilcarbamoi-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, (+)-17



Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +110.4$ (c 1.2, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ 1.37 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me), 3.81 (3H, s, MeO), 4.06 (1H, dd, $^2J=8.6$ Hz, $^3J=5.4$ Hz, Ha), 4.41-4.44 (3H, m, H4, CH_2N), 4.58-4.71 (2H, m, H4', Hb), 6.60 (1H, t, $^3J=5.9$ Hz, NH), 6.68 (1H, dd, $^3J=8.8$ Hz, $^4J=2.6$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.02 (1H, d, $^4J=2.6$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$), 7.03-7.07 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.25-7.30 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.51 (1H, d, $^3J=8.9$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}\gamma}$), 7.69 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

$^{13}\text{C-RMN}$ 24.9 (Me), 26.6 (Me), 43.7 (CH_2NH), 55.4 (MeO), 66.2 (C4), 67.5 (CH_2O), 76.5 (C4'), 89.4 (C3), 110.2 (CMe_2), 113.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{Br}$), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 115.3 ($\text{CH}_{\text{Ar}\beta}$), 119.8, 119.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}\gamma}$, $\text{CH}_{\text{Ar}\alpha}$), 120.6 (2 CH_{Ar} PMP), 127.61 (2 CH_{Ar} Ph), 127.62 (CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 130.3 (C_{Ar} PMP), 136.8 (C_{Ar} Ph), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NO}_2$), 144.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$), 157.1 (C_{Ar} PMP), 160.6 (NC=O), 165.7 (NC=O).

IR (CHCl_3) 3367 (NH, NH_2), 1755 (NC=O), 1674 (NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_6^+$
(ESI) Calculado: 596.1391; Encontrado: 596.1407

IV.3.8. Procedimientos generales de síntesis de híbridos mono(β -lactama-triazol) 18 y 19

Método A. Sobre una disolución del aducto Passerini *sin*-(+)-**13h** (1 mmol) en diclorometano anhidro (3.2 mL), a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar, se añadió cantidad catalítica de CuI (0.1 mmoles), 2,6-lutidina (2 mmoles) y tosilazida (2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 26 h a temperatura ambiente. Entonces, se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (6.4 mL), se añadió disolución saturada de NH_4Cl (3.2 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 6.4 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

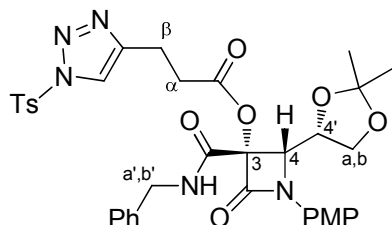
Método B. Sobre una disolución del aducto Passerini *sin*-(+)-**13h** (1 mmol) en DMF anhidro, a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar, se añadió cantidad catalítica de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.05 mmoles), ascorbato sódico (0.1 mmoles) y tosilazida (2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Entonces, se añadió agua (7 mL) y AcOEt (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos se lavó con agua (2 x 10 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Método C. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido 4-pentinoico (1.05 mmol) y el correspondiente isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total de la cetona de partida (c.c.f.). Entonces, se añadió cantidad catalítica de CuI (0.1 mmoles), 2,6-lutidina (2 mmoles) y la correspondiente azida (2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, con constante agitación hasta desaparición total del aducto Passerini preformado (c.c.f.). Concluida la reacción, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (5 mL), se añadió disolución saturada de NH₄Cl (3.3 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Método D. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido 4-pentinoico (1.05 mmol) y TosMIC (1.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con constante agitación durante 3h. Entonces, se eliminó el acetonitrilo a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano anhidro (5 mL), se añadió cantidad catalítica de CuI (0.1 mmoles), 2,6-lutidina (2 mmoles) y bencilazida (2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, con constante agitación durante 13 h. Concluida la reacción, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (5 mL), se añadió disolución saturada de NH₄Cl (3.3 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Método E. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido 2-azidobenzoico (1.05 mmol) y bencilisonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación durante 16 h. Entonces, se añadió cantidad catalítica de CuI (0.1 mmoles), 2,6-lutidina (2 mmoles) y fenilacetileno (2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, con constante agitación durante 48h. Concluida la reacción, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (5 mL), se añadió disolución saturada de NH₄Cl (3.3 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

(-)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-3-[3-(1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoiloxi]-2-azetidinona, (-)-18a



Método A. A partir de 39 mg (0.08 mmol) del aducto Passerini *sin*-(+)-**13h**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 28 mg (50%) del compuesto (-)-**18a**. **Método B.** A partir de 40 mg (0.08 mmol) del aducto Passerini *sin*-(+)-**13h**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 38 mg (66%) del compuesto (-)-**18a**. **Método C.** A partir de 65 mg (0.22 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 125 mg (80%) del compuesto (-)-**18a**.

Sólido blanco.

P.f. 75-77 °C.

$[\alpha]_D = -6.4$ (c 0.5, CHCl₃).

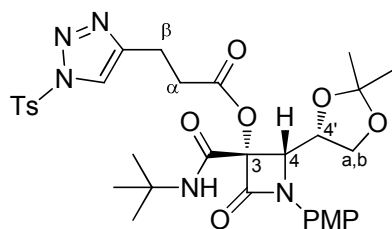
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.30 (3H, s, Me), 1.44 (3H, s, Me), 2.43 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 2.81-2.88 (2H, m, CH₂β), 3.07 (2H, t, ³J=6.6 Hz, CH₂α), 3.80 (3H, s, MeO), 3.86 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.7 Hz, Ha), 4.08 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.8 Hz, Hb), 4.33 (1H, q, ³J=6.7 Hz, H4'), 4.40 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.6 Hz, Ha'), 4.52 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=6.1 Hz, Hb'), 4.73 (1H, d, ³J=7.0 Hz, H4), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.25-7.36 (6H, m, 5 CH_{Ar} Ph, CH_{triazol}), 7.57 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.94-7.97 (4H, m, 4 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 20.4 (CH₂β), 21.8 (MeC₆H₄), 25.0 (Me), 26.4 (Me), 32.6 (CH₂α), 43.8 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 64.1 (C4), 66.6 (CH₂O), 75.1 (C4'), 86.6 (C3), 110.2 (CMe₂), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 121.2 (CH_{triazol}), 127.4 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6, 128.7 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.1 (C_{Ar} PMP), 130.4 (CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 132.9 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 137.3 (C_{Ar} Ph), 145.1 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 147.3 (C_{triazol}), 157.2 (C_{Ar} PMP), 159.6 (C=O), 164.3 (C=O), 170.2 (C=O).

IR (KBr) 3327 (NH), 1743, 1661 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₅H₃₈N₅O₉S⁺
(ESI) Calculado: 704.2385; Encontrado: 704.2393

(+)-(3S,4S)-3-terc-Butilcarbamoi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-3-[3-(1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoiloxi]-2-azetidinona, (+)-18b



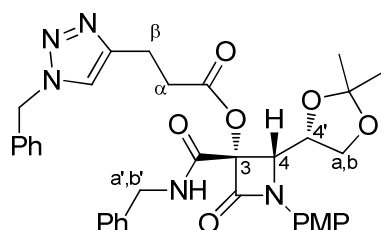
Método C. A partir de 50 mg (0.17 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 97 mg (85%) del compuesto (+)-**18b** como un sólido blanco.

P.f. 154-155 °C.

$[\alpha]_D = +25.0$ (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.31 (3H, s, Me), 1.34 (9H, s, Me ₃ C), 1.48 (3H, s, Me), 2.44 (3H, s, <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 2.87 (2H, t, ³ J=6.4 Hz, CH ₂ β), 3.08 (2H, t, ³ J=6.9 Hz, CH ₂ α), 3.81 (3H, s, MeO), 3.95 (1H, dd, ² J=8.9 Hz, ³ J=6.6 Hz, Ha), 4.11 (1H, dd, ² J=9.0 Hz, ³ J=6.9 Hz, Hb), 4.31 (1H, q, ³ J=6.9 Hz, H4'), 4.53 (1H, d, ³ J=7.8 Hz, H4), 6.19 (1H, s _a , NH), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.37 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 7.63 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.99 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 8.01 (1H, s, CH _{triazol}).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	20.3 (CH ₂ β), 21.8 (MeC ₆ H ₄), 24.9 (Me), 26.4 (Me), 28.4 (Me ₃ C), 32.6 (CH ₂ α), 52.3 (CMe ₃), 55.4 (MeO), 64.4 (C4), 66.6 (CH ₂ O), 75.4 (C4'), 86.3 (C3), 110.2 (CMe ₂), 114.0 (2 CH _{Ar} PMP), 120.4 (2 CH _{Ar} PMP), 121.3 (CH _{triazol}), 128.7 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 130.2 (C _{Ar} PMP), 130.4 (CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 133.1 (C _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 145.2 (C _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 147.2 (C _{triazol}), 157.1 (C _{Ar} PMP), 160.1 (C=O), 163.4 (C=O), 170.0 (C=O).
IR (KBr)	3366 (NH), 1761, 1683 (OC=O, 2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₃₂ H ₄₀ N ₅ O ₉ S ⁺ Calculado: 670.2541; Encontrado: 670.2564

(+)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoyl-3-[3-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanoiloxi]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, (+)-18c

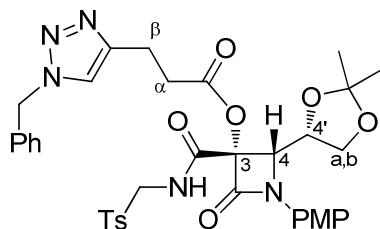


Método C. A partir de 39 mg (0.13 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:2), se obtuvieron 78 mg (91%) del compuesto (+)-**18c** como un aceite incoloro.

[α]_D = + 11.7 (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.32 (3H, s, Me), 1.44 (3H, s, Me), 2.85-2.86 (2H, m, CH ₂ β), 3.04-3.06 (2H, m, CH ₂ α), 3.80 (3H, s, MeO), 3.83 (1H, dd, ² J=8.8 Hz, ³ J=6.9 Hz, Ha), 4.06 (1H, dd, ² J=8.8 Hz, ³ J=6.7 Hz, Hb), 4.34 (1H, q, ³ J=6.9 Hz, H4'), 4.47 (1H, dd, ² J=15.0 Hz, ³ J=5.8 Hz, Ha'), 4.57 (1H, dd, ² J=15.0 Hz, ³ J=6.1 Hz, Hb'), 4.75 (1H, d, ³ J=7.2 Hz, H4), 5.40 (2H, s, CH ₂ N), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.21-7.36 (11H, m, 10 CH _{Ar} Ph, CH _{triazol}), 7.58 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.92 (1H, t, ³ J=5.7 Hz, NH).
¹³C-RMN (75 MHz, C ₂ D ₂ Cl ₄ , 110 °C)	22.4 (CH ₂ β), 26.7 (Me), 28.0 (Me), 34.9 (CH ₂ α), 45.4 (CH ₂ NH), 55.7 (CH ₂ N), 57.2 (MeO), 66.3 (C4), 68.2 (CH ₂ O), 78.8 (C4'), 88.6 (C3), 111.7 (CMe ₂), 116.0 (2 CH _{Ar} PMP), 122.6 (2 CH _{Ar} PMP), 122.8 (CH _{triazol}), 128.8 (CH _{Ar} Ph), 129.0 (2 CH _{Ar} Ph), 129.5 (2 CH _{Ar} Ph), 130.1 (2 CH _{Ar} Ph), 130.2 (CH _{Ar} Ph), 130.6 (2 CH _{Ar} Ph), 132.0 (C _{Ar} PMP), 136.1 (C _{Ar} Ph), 139.4 (C _{Ar} Ph), 147.1 (C _{triazol}), 159.0 (C _{Ar} PMP), 161.3 (C=O), 166.1 (C=O), 171.7 (C=O).
IR (CHCl ₃)	3234 (NH), 1767, 1674 (OC=O, 2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+Na] ⁺ C ₃₅ H ₃₇ N ₅ NaO ₇ ⁺ Calculado: 662.2585; Encontrado: 662.2588

(+)-(3S,4S)-3-[3-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoiloxi]-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(p-metoxifenil)-3-(tosilmetil)carbamoil-2-azetidinona, (+)-18d



Método D. A partir de 49 mg (0.17 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 88 mg (74%) del compuesto (+)-**18d** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +12.4$ (*c* 1.6, CHCl₃).

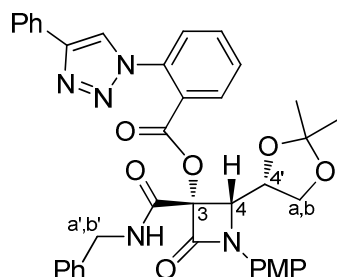
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.31 (3H, s, Me), 1.44 (3H, s, Me), 2.28 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 2.84 (2H, s_a, CH₂β), 3.09 (2H, s_a, CH₂α), 3.71 (1H, dd, ²*J*=8.6 Hz, ³*J*=6.8 Hz, Ha), 3.81 (3H, s, MeO), 4.01 (1H, dd, ²*J*=8.5 Hz, ³*J*=6.7 Hz, Hb), 4.26-4.32 (1H, m, H4'), 4.49 (1H, d, ³*J*=6.9 Hz, H4), 4.77 (2H, d, ³*J*=6.0 Hz, CH₂Ts), 5.50 (2H, s, CH₂Ph), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.20 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.28-7.31 (3H, m, 2 CH_{Ar} Ph, CH_{triazol}), 7.38-7.41 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.50 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.79 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 9.16 (1H, s_a, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, C₂D₂Cl₄, 110 °C) 22.2 (CH₂β), 23.1 (MeC₆H₄), 26.6 (Me), 28.0 (Me), 34.9 (CH₂α), 55.8 (CH₂NH), 57.2 (MeO), 62.3 (CH₂N), 65.4 (C4), 68.0 (CH₂O), 79.0 (C4'), 88.4 (C3), 111.8 (CMe₂), 115.7 (2 CH_{Ar} PMP), 122.3 (2 CH_{Ar} PMP), 122.9 (CH_{triazol}), 129.8 (2 CH_{Ar} Ph), 130.5 (CH_{Ar} Ph), 130.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.8 (2 CH_{Ar} Ph), 131.3 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 131.6 (C_{Ar} PMP), 135.6, 135.7 (C_{Ar} Ph, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 146.7 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 146.8 (C_{triazol}), 158.7 (C_{Ar} PMP), 160.0 (C=O), 166.5 (C=O), 171.8 (C=O).

IR (CHCl₃) 3193 (NH), 1770, 1692 (OC=O, 2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₆H₄₀N₅O₉S⁺
(ESI) Calculado: 718.2541; Encontrado: 718.2560

(+)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-[2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoiloxi]-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, (+)-19



Método E. A partir de 54 mg (0.19 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 94 mg (75%) del compuesto (+)-**19** como un sólido blanco.

P.f. 125-127 °C.

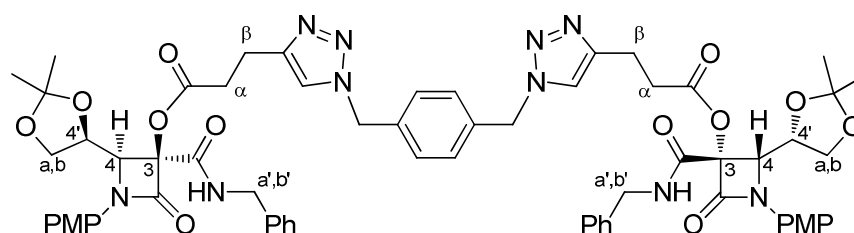
$[\alpha]_D = +37.4$ (*c* 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.29 (3H, s, Me), 1.40 (3H, s, Me), 3.79 (3H, s, MeO), 3.83 (1H, dd, ² J=8.9 Hz, ³ J=6.9 Hz, Ha), 4.01 (1H, dd, ² J=8.8 Hz, ³ J=6.9 Hz, Hb), 4.18 (1H, q, ³ J=6.7 Hz, H4'), 4.52 (1H, dd, ² J=15.0 Hz, ³ J=6.1 Hz, Ha'), 4.60 (1H, dd, ² J=15.1 Hz, ³ J=5.8 Hz, Hb'), 6.78 (1H, d, ³ J=6.4 Hz, H4), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 6.97 (1H, t, ³ J=5.8 Hz, NH), 7.19-7.43 (8H, m, 8 CH _{Ar}), 7.46 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.60-7.65 (2H, m, 2 CH _{Ar}), 7.76 (1H, td, ³ J=7.7 Hz, ⁴ J=1.7 Hz, CH _{Ar}), 7.84-7.87 (2H, m, 2 CH _{Ar}), 8.01 (1H, dd, ³ J=8.0 Hz, ⁴ J=1.5 Hz, CH _{Ar}), 8.14 (1H, s, CH _{triazol}).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	25.0 (Me), 26.3 (Me), 43.9 (CH ₂ NH), 55.4 (MeO), 63.9 (C4), 66.6 (CH ₂ O), 74.7 (C4'), 87.2 (C3), 110.2 (CMe ₂), 114.0 (2 CH _{Ar} PMP), 120.87 (CH _{triazol}), 120.92 (2 CH _{Ar} PMP), 125.6 (C _{Ar}), 125.8 (CH _{Ar}), 126.0 (2 CH _{Ar}), 127.4 (CH _{Ar}), 127.6 (2 CH _{Ar}), 128.5 (CH _{Ar}), 128.6 (2 CH _{Ar}), 128.8 (2 CH _{Ar}), 129.7 (CH _{Ar}), 129.8, 129.9 (C _{Ar} PMP, C _{Ar}), 131.4 (CH _{Ar}), 133.6 (CH _{Ar}), 135.7 (C _{Ar}), 137.3 (C _{Ar}), 148.6 (C _{triazol}), 157.2 (C _{Ar} PMP), 159.0 (C=O), 163.8 (C=O), 163.9 (C=O).
IR (KBr)	3359 (NH), 1766, 1680 (OC=O, 2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+Na] ⁺ C ₃₈ H ₃₅ N ₅ NaO ₇ ⁺ Calculado: 696.2434; Encontrado: 696.2432

IV.3.9. Procedimientos generales de síntesis de híbridos bis(β-lactama-triazol) 20 y 21

Método A. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido 4-pentinoico (1.05 mmol) y bencilisonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Entonces, se añadió cantidad catalítica de CuI (0.1 mmoles), 2,6-lutidina (2 mmoles) y la correspondiente bis-azida (0.5 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, con constante agitación hasta desaparición total del aducto Passerini preformado (c.c.f.). Concluida la reacción, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (5 mL), se añadió disolución saturada de NH₄Cl (3.3 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipitó el producto con *n*-hexano frío en exceso. El sólido obtenido se filtró a vacío y se secó en estufa a 80 °C durante varias horas.

Método B. Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido 2-azidobenzoico (1.05 mmol) y bencilisonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Entonces, se eliminó el diclorometano a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en DMF anhidra (10 mL), se añadió cantidad catalítica de CuSO₄·5H₂O (0.1 mmoles), ascorbato sódico (0.2 mmoles) y el correspondiente bis-alquino (0.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, y con constante agitación durante 32 h. Concluida la reacción, se añadió agua (7 mL) y AcOEt (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos se lavó con agua (2 x 10 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipitó el producto con *n*-hexano o *n*-pentano frío en exceso. El sólido obtenido se filtró a vacío y se secó en estufa a 80 °C durante varias horas.

Híbrido bis(β -lactama-triazol) (+)-**20a**

Método A. A partir de 54 mg (0.19 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras precipitación con *n*-hexano, se obtuvieron 97 mg (87%) del compuesto (+)-**20a** como un sólido blanco.

P.f. 114-116 °C.

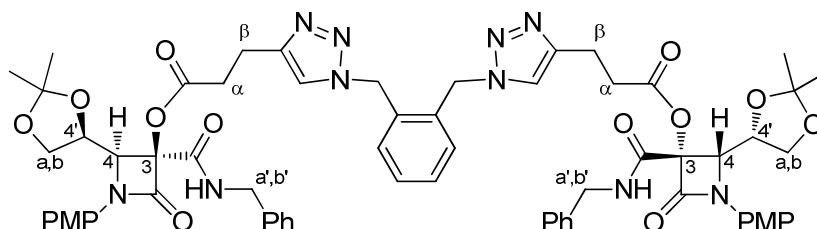
$[\alpha]_D = +18.9$ (c 0.4, CHCl_3).

^1H -RMN 1.33 (6H, s, 2 Me), 1.45 (6H, s, 2 Me), 2.82-2.86 (4H, m, 2 $\text{CH}_2\beta$), 3.05 (4H, t, $^3J=6.6$ Hz, 2 $\text{CH}_2\alpha$), 3.80 (6H, s, 2 MeO), 3.84 (2H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, 2 Ha), 4.05 (2H, dd, $^2J=8.8$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, 2 Hb), 4.35 (2H, q, $^3J=6.9$ Hz, 2 H4'), 4.44 (2H, dd, $^2J=15.1$ Hz, $^3J=5.8$ Hz, 2 Ha'), 4.52 (2H, dd, $^2J=15.0$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 2 Hb'), 4.66 (2H, d, $^3J=7.3$ Hz, 2 H4), 5.38 (4H, s, 2 CH_2N), 6.89 (4H, AA'XX', 4 CH_{Ar} PMP), 7.21-7.33 (16H, m, 10 CH_{Ar} Ph, 4 CH_{Ar} , 2 $\text{CH}_{\text{triazol}}$), 7.42-7.45 (2H, m, 2 NH), 7.57 (4H, AA'XX', 4 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN 22.4 (2 $\text{CH}_2\beta$), 26.7 (2 Me), 27.9 (2 Me), 34.9 (2 $\text{CH}_2\alpha$), 45.4 (2 CH_2NH), 55.1 (2 CH_2N), 57.2 (2 MeO), 66.5 (2 C4), 68.3 (2 CH_2O), 76.9 (2 C4'), 88.6 (2 C3), 111.6 (2 CMe_2), 116.1 (4 CH_{Ar} PMP), 122.7 (4 CH_{Ar} PMP), 123.0 (2 $\text{CH}_{\text{triazol}}$), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (4 CH_{Ar} Ph), 130.0 (4 CH_{Ar} Ph), 130.1 (4 CH_{Ar}), 132.1 (2 C_{Ar} PMP), 136.8 (2 C_{Ar} Ph), 139.3 (2 C_{Ar}), 147.3 (2 $\text{C}_{\text{triazol}}$), 159.2 (2 C_{Ar} PMP), 161.4 (2 C=O), 166.0 (2 C=O), 171.6 (2 C=O).

IR (KBr) 3246 (2 NH), 1765, 1675 (2 OC=O, 4 NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{64}\text{H}_{69}\text{N}_{10}\text{O}_{14}^+$
(ESI) Calculado: 1201.4995; Encontrado: 1201.4971

Híbrido bis(β -lactama-triazol) (+)-**20b**

Método A. A partir de 60 mg (0.21 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras precipitación con *n*-hexano, se obtuvieron 91 mg (74%) del compuesto (+)-**20b** como un sólido blanco.

P.f. 127-129 °C.

$[\alpha]_D = + 4.5$ (c 0.6, CHCl₃).

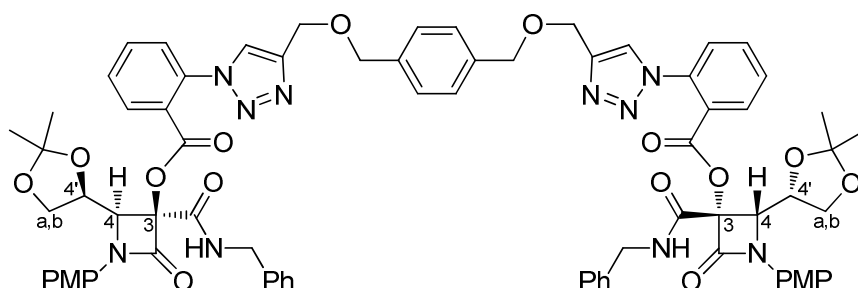
¹H-RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 120 °C) 1.33 (6H, s, 2 Me), 1.44 (6H, s, 2 Me), 2.84 (4H, t, ³J=6.2 Hz, 2 CH₂β), 3.05 (4H, t, ³J=6.4 Hz, 2 CH₂α), 3.80 (6H, s, 2 MeO), 3.84 (2H, t, ²J=³J=7.7 Hz, 2 Ha), 4.06 (2H, t, ²J=³J=7.8 Hz, 2 Hb), 4.36 (2H, q, ³J=6.5 Hz, 2 H4'), 4.42 (2H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=5.4 Hz, 2 Ha'), 4.50 (2H, dd, ²J=15.0 Hz, ³J=5.8 Hz, 2 Hb'), 4.66 (2H, d, ³J=7.1 Hz, 2 H4), 5.47 (4H, s, 2 CH₂N), 6.88 (4H, AA'XX', 4 CH_{Ar} PMP), 7.24-7.37 (16H, m, 10 CH_{Ar} Ph, 4 CH_{Ar}, 2 CH_{triazol}), 7.41-7.44 (2H, m, 2 NH), 7.56 (4H, AA'XX', 4 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, C₂D₂Cl₄, 120 °C) 22.4 (2 CH₂β), 26.7 (2 Me), 28.0 (2 Me), 34.8 (2 CH₂α), 45.4 (2 CH₂NH), 52.8 (2 CH₂N), 57.2 (2 MeO), 66.4 (2 C4), 68.2 (2 CH₂O), 76.8 (2 C4'), 88.6 (2 C3), 111.7 (2 CMe₂), 116.0 (4 CH_{Ar} PMP), 122.6 (4 CH_{Ar} PMP), 123.2 (2 CH_{triazol}), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.9 (4 CH_{Ar} Ph), 130.0 (4 CH_{Ar} Ph), 131.3 (2 CH_{Ar}), 132.0 (2 C_{Ar} PMP), 132.1 (2 CH_{Ar}), 134.6 (2 C_{Ar} Ph), 139.3 (2 C_{Ar}), 143.2 (2 C_{triazol}), 159.1 (2 C_{Ar} PMP), 161.3 (2 C=O), 166.0 (2 C=O), 171.6 (2 C=O).

IR (KBr) 3336 (2 NH), 1765, 1676 (2 OC=O, 4 NC=O).

HRMS (ESI) $[M+H]^+$ C₆₄H₆₉N₁₀O₁₄⁺
Calculado: 1201.4995; Encontrado: 1201.4993

Híbrido bis(β-lactama-triazol) (–)-21a



Método B. A partir de 51 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a, y tras precipitación con *n*-hexano, se obtuvieron 84 mg (71%) del compuesto (–)-21a como un sólido blanco.

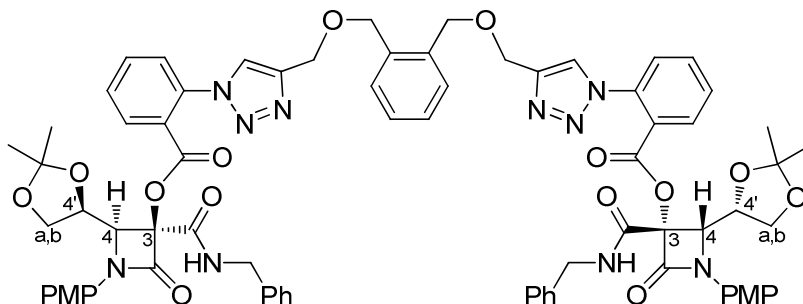
P.f. 130-132 °C.

$[\alpha]_D = - 3.5$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 120 °C) 1.29 (6H, s, 2 Me), 1.40 (6H, s, 2 Me), 3.79 (6H, s, 2 MeO), 3.79-3.83 (2H, m, 2 Ha), 3.98 (2H, t, ²J=³J=7.6 Hz, 2 Hb), 4.26 (2H, q, ³J=6.4 Hz, 2 H4'), 4.52-4.54 (4H, m, 2 CH₂Ph), 4.64 (4H, s, 2 CH₂O), 4.74 (4H, s, 2 CH₂O), 4.77 (2H, d, ³J=6.6 Hz, 2 H4), 6.74 (2H, s_{ancho}, 2 NH), 6.87 (4H, AA'XX', 4 CH_{Ar} PMP), 7.27-7.35 (16H, m, 10 CH_{Ar} Ph, 6 CH_{Ar}), 7.51 (4H, AA'XX', 4 CH_{Ar} PMP), 7.60 (2H, t, ³J=7.5 Hz, 2 CH_{Ar}), 7.71 (2H, t, ³J=7.5 Hz, 2 CH_{Ar}), 7.85 (2H, s, 2 CH_{triazol}), 7.97 (2H, d, ³J=7.6 Hz, 2 CH_{Ar}).

¹³C-RMN (75 MHz, C ₂ D ₂ Cl ₄ , 120 °C)	26.7 (2 Me), 27.9 (2 Me), 45.5 (2 CH ₂ NH), 57.2 (2 MeO), 65.3 (2 OCH ₂), 65.8 (2 C ₄), 68.2 (2 CH ₂ O), 74.0 (2 OCH ₂), 76.3 (2 C _{4'}), 89.2 (2 C ₃), 111.7 (2 CMe ₂), 116.0 (4 CH _{Ar} PMP), 122.9 (4 CH _{Ar} PMP), 125.5 (2 CH _{triazol}), 127.5 (2 C _{Ar}), 127.6 (2 CH _{Ar}), 128.9 (2 CH _{Ar} Ph), 129.0 (4 CH _{Ar} Ph), 129.4 (4 CH _{Ar}), 130.1 (4 CH _{Ar} Ph), 131.3 (2 C _{Ar} PMP), 131.8 (2 CH _{Ar}), 132.8 (2 CH _{Ar}), 135.0 (2 CH _{Ar}), 137.5 (2 C _{Ar}), 139.1, 139.2 (2 C _{Ar} Ph, 2 C _{Ar}), 147.9 (2 C _{triazol}), 159.2 (2 C _{Ar} PMP), 160.7 (2 C=O), 164.9 (2 C=O), 165.3 (2 C=O).
IR (KBr)	3365 (2 NH), 1766, 1680 (2 OC=O, 4 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₇₄ H ₇₃ N ₁₀ O ₁₆ ⁺ Calculado: 1357.5201; Encontrado: 1357.5211

Híbrido bis(β-lactama-triazol) (+)-21b



Método B. A partir de 52 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a, y tras precipitación con *n*-pentano, se obtuvieron 88 mg (72%) del compuesto (+)-21b como un sólido blanco.

P.f. 147-149 °C.

[α]_D = + 10.5 (c 0.1, CHCl₃).

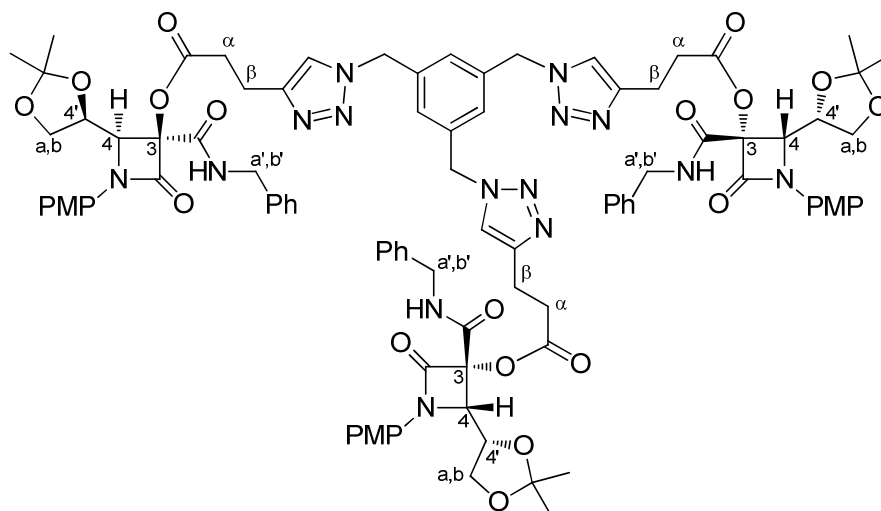
¹H-RMN (300 MHz, C ₂ D ₂ Cl ₄ , 120 °C)	1.28 (6H, s, 2 Me), 1.39 (6H, s, 2 Me), 3.77-3.82 (2H, m, 2 Ha), 3.79 (6H, s, 2 MeO), 3.98 (2H, dd, ² J=8.6 Hz, ³ J=6.7 Hz, 2 Hb), 4.26 (2H, q, ³ J=6.5 Hz, 2 H _{4'}), 4.51 (4H, d, ³ J=5.8 Hz, 2 CH ₂ Ph), 4.73 (4H, s, 2 CH ₂ O), 4.76 (4H, s, 2 CH ₂ O), 4.77 (2H, d, ³ J=6.6 Hz, 2 H ₄), 6.77 (2H, t, ³ J=5.5 Hz, 2 NH), 6.86 (4H, AA'XX', 4 CH _{Ar} PMP), 7.20-7.30 (14H, m, 10 CH _{Ar} Ph, 4 CH _{Ar}), 7.41-7.50 (2H, m, 2 CH _{Ar}), 7.50 (4H, AA'XX', 4 CH _{Ar} PMP), 7.57 (2H, t, ³ J=7.7 Hz, 2 CH _{Ar}), 7.68 (2H, td, ³ J=7.7 Hz, ⁴ J=1.5 Hz, 2 CH _{Ar}), 7.86 (2H, s, 2 CH _{triazol}), 7.95 (2H, dd, ³ J=7.8 Hz, ⁴ J=1.2 Hz, 2 CH _{Ar}).
¹³C-RMN (75 MHz, C ₂ D ₂ Cl ₄ , 120 °C)	26.7 (2 Me), 27.9 (2 Me), 45.5 (2 CH ₂ NH), 57.2 (2 MeO), 65.3 (2 OCH ₂), 65.8 (2 C ₄), 68.2 (2 CH ₂ O), 71.8 (2 OCH ₂), 76.3 (2 C _{4'}), 89.2 (2 C ₃), 111.7 (2 CMe ₂), 116.0 (4 CH _{Ar} PMP), 122.9 (4 CH _{Ar} PMP), 125.6 (2 CH _{triazol}), 127.4 (2 C _{Ar}), 127.7 (2 CH _{Ar}), 128.8 (2 CH _{Ar} Ph), 129.0 (4 CH _{Ar} Ph), 129.4 (2 CH _{Ar}), 130.1 (4 CH _{Ar} Ph), 130.6 (2 CH _{Ar}), 131.2 (2 CH _{Ar}), 131.8 (2 C _{Ar} PMP), 132.7 (2 CH _{Ar}), 135.0 (2 CH _{Ar}), 137.4 (2 C _{Ar}), 138.0 (2 C _{Ar}), 139.1 (2 C _{Ar} Ph), 147.8 (2 C _{triazol}), 159.2 (2 C _{Ar} PMP), 160.8 (2 C=O), 164.9 (2 C=O), 165.3 (2 C=O).
IR (KBr)	3354 (2 NH), 1766, 1681 (2 OC=O, 4 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₇₄H₇₃N₁₀O₁₆⁺
(ESI) Calculado: 1357.5201; Encontrado: 1357.5210

IV.3.10. Procedimientos generales de síntesis de híbridos tris(β-lactama-triazol) 22 y 23

Método A. Sobre una disolución de la azetidin-2,3-diona **1** apropiada (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido 4-pentinoico (1.05 mmol) y el correspondiente isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total de la cetona de partida (c.c.f.). Entonces, se eliminó el diclorometano a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en DMF anhidra (10 mL), se añadió cantidad catalítica de CuSO₄·5H₂O (0.15 mmoles), ascorbato sódico (0.3 mmoles) y la correspondiente tris-azida (0.33 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, y con constante agitación hasta desaparición total del aducto Passerini preformado (c.c.f.). Concluida la reacción, se añadió agua (7 mL) y AcOEt (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos se lavó con agua (2 x 10 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipitó el producto con *n*-hexano o *n*-pentano frío en exceso. El sólido obtenido se filtró a vacío y se secó en estufa a 80 °C durante varias horas.

Método B. Sobre una disolución de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido 2-azidobenzoico (1.05 mmol) y bencilisonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Entonces, se eliminó el diclorometano a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en DMF anhidra (10 mL), se añadió cantidad catalítica de CuSO₄·5H₂O (0.15 mmoles), ascorbato sódico (0.3 mmoles) y el correspondiente tris-alquino (0.33 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, y con constante agitación durante 47 h. Concluida la reacción, se añadió agua (7 mL) y AcOEt (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos se lavó con agua (2 x 10 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipitó el producto con *n*-hexano frío en exceso. El sólido obtenido se filtró a vacío y se secó en estufa a 80 °C durante varias horas.

Híbrido tris(β -lactama-triazol) (–)-22a

Método A. A partir de 66 mg (0.23 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a, y tras precipitación con *n*-hexano, se obtuvieron 99 mg (75%) del compuesto (–)-22a como un sólido blanco.

P.f. 132-134 °C.

$[\alpha]_D = -6.2$ (*c* 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN 1.33 (9H, s, 3 Me), 1.44 (9H, s, 3 Me), 2.85 (6H, t, ³*J*=6.6 Hz, 3 CH₂β), 3.04 (6H, t, ³*J*=6.6 Hz, 3 CH₂α), 3.79 (9H, s, 3 MeO), 3.84 (3H, dd, ²*J*=8.9 Hz, ³*J*=6.7 Hz, 3 Ha), 4.07 (3H, dd, ²*J*=8.8 Hz, ³*J*=6.7 Hz, 3 Hb), 4.37 (3H, q, ³*J*=6.9 Hz, 3 H4'), 4.42 (3H, dd, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=5.6 Hz, 3 Ha'), 4.50 (3H, dd, ²*J*=15.0 Hz, ³*J*=6.1 Hz, 3 Hb'), 4.68 (3H, d, ³*J*=7.4 Hz, 3 H4), 5.35 (6H, s, 3 CH₂N), 6.87 (6H, AA'XX', 6 CH_{Ar} PMP), 7.02 (3H, s, 3 CH_{Ar}), 7.21-7.29 (21H, m, 15 CH_{Ar} Ph, 3 CH_{triazol}, 3 NH), 7.54 (6H, AA'XX', 6 CH_{Ar} PMP).

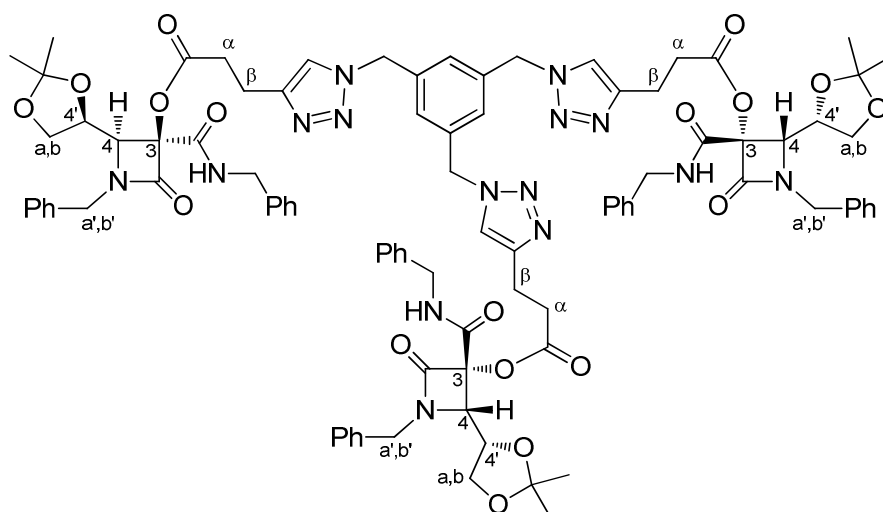
¹³C-RMN 22.4 (3 CH₂β), 26.7 (3 Me), 27.9 (3 Me), 34.9 (3 CH₂α), 45.4 (3 CH₂NH), 54.8 (3 CH₂N), 57.2 (3 MeO), 66.6 (3 C4), 68.3 (3 CH₂O), 76.9 (3 C4'), 88.6 (3 C3), 111.7 (3 CMe₂), 116.1 (6 CH_{Ar} PMP), 122.7 (6 CH_{Ar} PMP), 123.2 (3 CH_{triazol}), 128.7, 128.8 (3 CH_{Ar} Ph, 3 CH_{Ar}), 129.0 (6 CH_{Ar} Ph), 130.0 (6 CH_{Ar} Ph), 132.1 (3 C_{Ar} PMP), 138.6 (3 C_{Ar} Ph), 139.4 (3 C_{Ar}), 147.3 (3 C_{triazol}), 159.3 (3 C_{Ar} PMP), 161.5 (3 C=O), 166.0 (3 C=O), 171.6 (3 C=O).

IR (KBr) 3247 (3 NH), 1766, 1674 (3 OC=O, 6 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₉₃H₁₀₀N₁₅O₂₁⁺
(ESI) Calculado: 1762.7213; Encontrado: 1762.7192

Análisis elemental C₉₃H₉₉N₁₅O₂₁
Calculado: C 63.36; H 5.66; N 11.92
Encontrado: C 63.08; H 5.45; N 12.03

Híbrido tris(β -lactama-triazol) (–)-22b



Método A. A partir de 55 mg (0.20 mmol) de la azetidin-2,3-diona (–)-1b, y tras precipitación con *n*-pentano, se obtuvieron 84 mg (73%) del compuesto (–)-22b como un sólido blanco.

P.f. 114-116 °C.

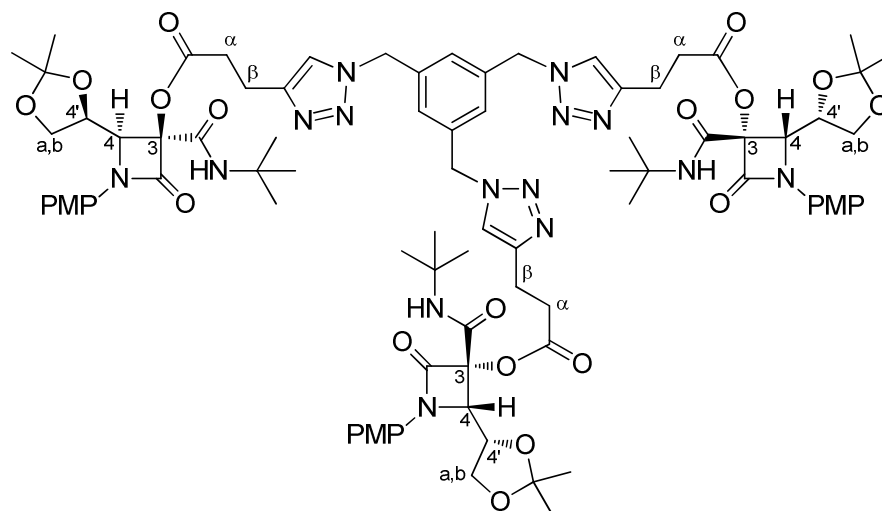
$[\alpha]_D = -61.2$ (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN 1.31 (9H, s, 3 Me), 1.32 (9H, s, 3 Me), 2.80 (6H, t, ³J=6.3 Hz, 3 CH₂β), 3.02 (6H, s_a, 3 CH₂α), 3.68 (3H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=6.4 Hz, 3 Ha), 3.95 (3H, dd, ²J=8.6 Hz, ³J=6.4 Hz, 3 Hb), 4.03-4.27 (6H, m, 3 H₄, 3 H_{4'}), 4.32 (3H, d, ²J=15.2 Hz, 3 Ha'), 4.40-4.46 (6H, m, 3 CH₂Ph), 4.76 (3H, d, ²J=15.0 Hz, 3 Hb'), 5.34 (6H, s_{ancho}, 3 CH₂N), 7.02 (3H, s_{ancho}, 3 NH), 7.21-7.28 (36H, m, 30 CH_{Ar} Ph, 3 CH_{Ar}, 3 CH_{triazol}).

¹³C-RMN 22.4 (3 CH₂β), 26.6 (3 Me), 28.0 (3 Me), 34.7 (3 CH₂α), 45.2 (3 CH₂NH), 47.6 (3 NCH₂Ph), 54.7 (3 CH₂N), 64.3 (3 C₄), 68.2 (3 CH₂O), 76.8 (3 C_{4'}), 89.1 (3 C₃), 111.5 (3 CMe₂), 123.2 (3 CH_{triazol}), 128.8 (3 CH_{Ar} Ph, 3 CH_{Ar}), 128.9 (6 CH_{Ar} Ph), 129.2 (3 CH_{Ar} Ph), 129.8 (6 CH_{Ar} Ph), 130.0 (6 CH_{Ar} Ph), 130.1 (6 CH_{Ar} Ph), 136.6 (3 C_{Ar} Ph), 138.5 (3 C_{Ar} Ph), 139.4 (3 C_{Ar}), 147.4 (3 C_{triazol}), 163.9 (3 C=O), 166.1 (3 C=O), 171.8 (3 C=O).

IR (KBr) 3245 (3 NH), 1774, 1672 (3 OC=O, 6 NC=O).

HRMS $[M+H]^+$ C₉₃H₁₀₀N₁₅O₁₈⁺
(ESI) Calculado: 1715.7396; Encontrado: 1715.7402

Híbrido tris(β -lactama-triazol) (+)-**22c**

Método A. A partir de 54 mg (0.19 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras precipitación con *n*-hexano, se obtuvieron 51 mg (50%) del compuesto (+)-**22c** como un sólido blanco.

P.f. 130-132 °C.

$[\alpha]_D = +26.5$ (*c* 0.1, CHCl₃).

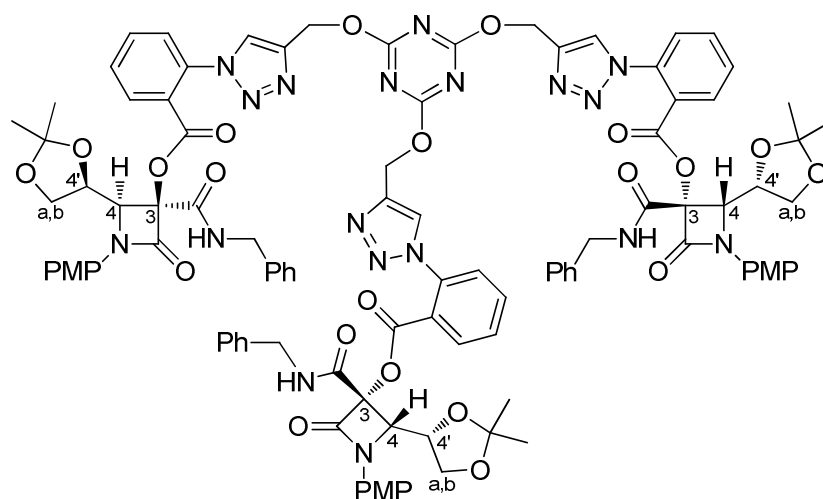
¹H-RMN 1.33 (9H, s, 3 Me), 1.35 (27H, s, 3 Me₃C), 1.46 (9H, s, 3 Me), 2.87 (6H, t, ³*J*=6.8 Hz, 3 CH₂β), 3.06 (6H, t, ³*J*=6.6 Hz, 3 CH₂α), 3.80 (9H, s, 3 MeO), 3.87 (3H, dd, ²*J*=8.7 Hz, ³*J*=6.6 Hz, 3 Ha), 4.07 (3H, dd, ²*J*=8.6 Hz, ³*J*=6.7 Hz, 3 Hb), 4.34 (3H, q, ³*J*=7.0 Hz, 3 H4'), 4.54 (3H, d, ³*J*=7.7 Hz, 3 H4), 5.42 (6H, s, 3 CH₂N), 6.21 (3H, s_{ancho}, 3 NH), 6.88 (6H, AA'XX', 6 CH_{Ar} PMP), 7.10 (3H, s, 3 CH_{Ar}), 7.34 (3H, s, 3 CH_{triazol}), 7.57 (6H, AA'XX', 6 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 22.5 (3 CH₂β), 26.7 (3 Me), 28.0 (3 Me), 30.1 (3 Me₃C), 34.8 (3 CH₂α), 53.7 (3 CMe₃), 54.8 (3 CH₂N), 57.2 (3 MeO), 66.6 (3 C4), 68.3 (3 CH₂O), 77.0 (3 C4'), 88.5 (3 C3), 111.7 (3 CMe₂), 116.0 (6 CH_{Ar} PMP), 122.4 (6 CH_{Ar} PMP), 123.2 (3 CH_{triazol}), 128.8 (3 CH_{Ar}), 132.1 (3 C_{Ar} PMP), 138.6 (3 C_{Ar}), 147.3 (3 C_{triazol}), 159.0 (3 C_{Ar} PMP), 161.9 (3 C=O), 164.8 (3 C=O), 171.6 (3 C=O).

IR (KBr) 3347 (3 NH), 1762, 1680 (3 OC=O, 6 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₈₄H₁₀₆N₁₅O₂₁⁺
(ESI) Calculado: 1660.7682; Encontrado: 1660.7658

Híbrido tris(β -lactama-triazol) (+)-23



Método B. A partir de 83 mg (0.28 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-1a, y tras precipitación con *n*-hexano, se obtuvieron 155 mg (84%) del compuesto (+)-23 como un sólido blanco.

P.f. 166-168 °C.

$[\alpha]_D = +43.2$ (c 0.1, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 120 °C) 1.27 (9H, s, 3 Me), 1.38 (9H, s, 3 Me), 3.77 (9H, s, 3 MeO), 3.79-3.82 (3H, m, 3 Ha), 3.98 (3H, dd, ²J=8.7 Hz, ³J=6.6 Hz, 3 Hb), 4.26 (3H, q, ³J=6.5 Hz, 3 H4'), 4.52 (6H, d, ³J=5.6 Hz, 3 CH₂Ph), 4.78 (3H, d, ³J=6.3 Hz, 3 H4), 5.67 (6H, s, 3 CH₂O), 6.74 (3H, t, ³J=5.7 Hz, 3 NH), 6.86 (6H, AA'XX', 6 CH_{Ar} PMP), 7.19-7.34 (15H, m, 15 CH_{Ar} Ph), 7.40-7.50 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.49 (6H, AA'XX', 6 CH_{Ar} PMP), 7.58 (3H, td, ³J=7.7 Hz, ⁴J=0.9 Hz, 3 CH_{Ar}), 7.67 (3H, dd, ³J=7.8 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 3 CH_{Ar}), 7.97 (3H, dd, ³J=7.5 Hz, ⁴J=1.5 Hz, 3 CH_{Ar}), 8.04 (3H, s, 3 CH_{triazol}).

¹³C-RMN (75 MHz, C₂D₂Cl₄, 120 °C) 26.7 (3 Me), 27.8 (3 Me), 45.5 (3 CH₂NH), 57.2 (3 MeO), 62.9 (3 OCH₂), 65.7 (3 C4), 68.2 (3 CH₂O), 76.3 (3 C4'), 89.2 (3 C3), 111.7 (3 CMe₂), 116.1 (6 CH_{Ar} PMP), 122.9 (6 CH_{Ar} PMP), 126.7 (3 CH_{triazol}), 127.4 (3 C_{Ar}), 127.9 (3 CH_{Ar}), 128.9 (3 CH_{Ar} Ph), 129.0 (6 CH_{Ar} Ph), 130.1 (6 CH_{Ar} Ph), 131.4 (3 CH_{Ar}), 131.7 (3 C_{Ar} PMP), 132.8 (3 CH_{Ar}), 135.1 (3 CH_{Ar}), 137.3 (3 C_{Ar}), 139.1 (3 C_{Ar} Ph), 144.9 (3 C_{triazol}), 159.2 (3 C_{Ar} PMP), 160.8 (3 C=O), 164.8 (3 C=O), 165.2 (3 C=O), 174.6 (3 OC_{Ar}N₂).

IR (KBr) 3351 (3 NH), 1766, 1681 (3 OC=O, 6 NC=O).

HRMS (ESI) $[M+2H]^{2+}$ C₁₀₂H₉₈N₁₈O₂₄²⁺
 Calculado: 979.8510; Encontrado: 979.8488

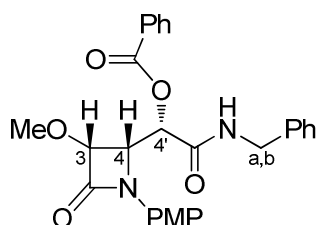
IV.3.11. Procedimientos generales de reacción multicomponente de Passerini en 4-formil- β -lactamas 2

Método A. Sobre una disolución de aldehído β -lactámico **2** (1 mmol) en diclorometano (5 mL), en atmósfera de argón, se añadieron los correspondientes ácido carboxílico (1.05 mmol) e isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se diluyó la mezcla con diclorometano (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución de aldehído β -lactámico (+)-**2a** (1 mmol) en diclorometano (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió ácido acético (1.05 mmol) y TosMIC (1.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en tubo cerrado hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-2-Bencilamino-1-benzoiloxi-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-25a**, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-2-Bencilamino-1-benzoiloxi-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-**25a****

Método A. A partir de 45 mg (0.19 mmol) de aldehído β -lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **25a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/ AcOEt 2:1), se obtuvieron 42 mg (46%) del compuesto *sin*-(+)-**25a** y 28 mg (31%) del compuesto *anti*-(+)-**25a**.



Isómero ***sin*-(+)-25a (M, menos polar).**

Sólido blanco.

P.f. 89-91 °C.

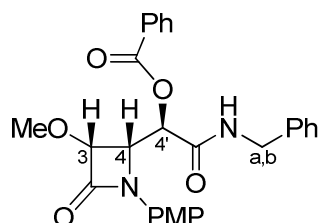
$[\alpha]_D = +108.4$ (c 0.6, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 3.46 (3H, s, MeO-C3), 3.75 (3H, s, MeO), 4.26 (1H, dd, $^2J=14.9$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, Ha), 4.42 (1H, dd, $^2J=14.9$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, Hb), 4.72 (1H, d, $^3J=5.3$ Hz, H3), 5.15 (1H, dd, $^3J=5.2$ Hz, $^3J=3.1$ Hz, H4), 5.80 (1H, d, $^3J=3.2$ Hz, H4'), 6.42 (1H, t, $^3J=5.6$ Hz, NH), 6.80 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.02-7.05 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.23-7.25 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.40-7.44 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.44 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.57 (1H, tt, $^3J=7.4$ Hz, $^4J=1.5$ Hz, CH_{Ar}), 7.90-7.93 (2H, m, 2 CH_{Ar}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 43.4 (CH_2NH), 55.4 (MeO), 57.7 (C4), 59.6 (MeO-C3), 70.4 (C4'), 82.7 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 119.8 (2 CH_{Ar} PMP), 127.5 (2 CH_{Ar} Ph), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 128.5, 128.6 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} Bz), 128.8 (C_{Ar} Bz), 130.0 (2 CH_{Ar} Bz), 130.2 (C_{Ar} PMP), 133.7 (CH_{Ar} Bz), 136.9 (C_{Ar} Ph), 156.8 (C_{Ar} PMP), 164.6 (C=O), 165.3 (C=O), 168.2 (C=O).

IR (KBr) 3347 (NH), 1744, 1669 (2 NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₂₇N₂O₆⁺
(ESI) Calculado: 475.1874; Encontrado: 475.1858



Isómero **anti-(+)-25a** (m, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 152-154 °C.

[α]_D = + 139.6 (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN 3.52 (3H, s, MeO-C3), 3.75 (3H, s, MeO), 4.33 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.5 Hz, Ha), 4.54 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=6.3 Hz, Hb), 4.74 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H3), 4.97 (1H, dd, ³J=5.2 Hz, ³J=3.4 Hz, H4), 6.10 (1H, d, ³J=3.4 Hz, H4'), 6.66 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH), 6.81 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.21-7.32 (5H, m, 5 CH_{Ar}), 7.31 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.45 (2H, t, ³J=8.1 Hz, CH_{Ar}), 7.60 (1H, tt, ³J=7.4 Hz, ⁴J=1.5 Hz, CH_{Ar}), 8.00-8.03 (2H, m, 2 CH_{Ar}).

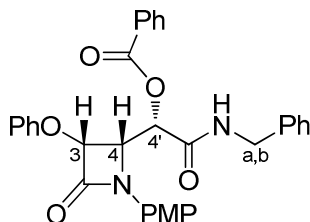
¹³C-RMN 43.4 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 58.2 (C4), 60.1 (MeO-C3), 69.1 (C4'), 83.3 (C3), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 118.8 (2 CH_{Ar} PMP), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.5 (C_{Ar} Bz), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} Bz), 129.8 (C_{Ar} PMP), 130.0 (2 CH_{Ar} Bz), 133.8 (CH_{Ar} Bz), 137.4 (C_{Ar} Ph), 156.7 (C_{Ar} PMP), 164.5 (C=O), 165.0 (C=O), 167.2 (C=O).

IR (KBr) 3336 (NH), 1750, 1667 (2 NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₂₇N₂O₆⁺
(ESI) Calculado: 475.1874; Encontrado: 475.1857

(+)-(3R,4S)-4-[(S)-2-Bencilamino-1-benzoiloxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-25b, y (+)-(3R,4S)-4-[(R)-2-Bencilamino-1-benzoiloxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-25b

Método A. A partir de 37 mg (0.10 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-2b se aisló el producto **25b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 31 mg (56%) del compuesto *sin*-(+)-25b y 17 mg (32%) del compuesto *anti*-(+)-25b.



Isómero ***sin*-(+)-25b** (M, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 148-149 °C.

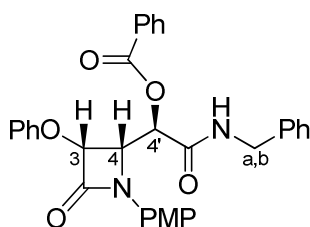
[α]_D = + 110.2 (c 0.9, CHCl₃).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 3.78 (3H, s, MeO), 4.26 (1H, dd, $^2J=14.9$ Hz, $^3J=5.8$ Hz, Ha), 4.37 (1H, dd, $^2J=14.9$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, Hb), 5.40 (1H, dd, $^3J=5.3$ Hz, $^3J=2.2$ Hz, H4), 5.52 (1H, d, $^3J=5.3$ Hz, H3), 5.95 (1H, d, $^3J=2.0$ Hz, H4'), 6.37 (1H, t, $^3J=5.7$ Hz, NH), 6.84 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.92-7.03 (5H, m, 5 CH_{Ar}), 7.22-7.28 (5H, m, 5 CH_{Ar}), 7.42 (2H, t, $^3J=7.6$ Hz, 2 CH_{Ar}), 7.50 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.57 (1H, tt, $^3J=7.4$ Hz, $^4J=1.5$ Hz, CH_{Ar}), 7.95-7.97 (2H, m, 2 CH_{Ar}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 43.5 (CH_2NH), 55.4 (MeO), 58.0 (C4), 69.8 (C4'), 79.5 (C3), 114.5 (2 CH_{Ar} PMP), 115.5 (2 CH_{Ar} PhO), 119.8 (2 CH_{Ar} PMP), 122.6 (CH_{Ar} PhO), 127.6 (3 CH_{Ar} Ph), 128.61 (C_{Ar} Bz), 128.65 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} Bz), 129.6, 130.0 (2 CH_{Ar} Bz, 2 CH_{Ar} PhO), 130.0 (C_{Ar} PMP), 133.8 (CH_{Ar} Bz), 136.7 (C_{Ar} Ph), 156.9, 157.1 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} PhO), 163.2 (C=O), 165.0 (C=O), 168.1 (C=O).

IR (KBr) 3369 (NH), 1749, 1668 (2 NC=O, OC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2^+$
(ESI) Calculado: 537.2034; Encontrado: 537.2000



Isómero ***anti-(+)-25b*** (m, más polar).

Sólido blanco.

P.f. $147-148^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} = +91.3$ (c 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 3.78 (3H, s, MeO), 3.88 (1H, dd, $^2J=14.8$ Hz, $^3J=5.0$ Hz, Ha), 4.36 (1H, dd, $^2J=14.8$ Hz, $^3J=6.4$ Hz, Hb), 5.27 (1H, dd, $^3J=5.0$ Hz, $^3J=3.3$ Hz, H4), 5.54 (1H, d, $^3J=5.1$ Hz, H3), 6.29 (1H, d, $^3J=3.2$ Hz, H4'), 6.47 (1H, t, $^3J=5.7$ Hz, NH), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.00-7.09 (5H, m, 5 CH_{Ar}), 7.22-7.24 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.30-7.35 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.35 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.44 (2H, t, $^3J=7.7$ Hz, 2 CH_{Ar}), 7.59 (1H, tt, $^3J=7.5$ Hz, $^4J=1.4$ Hz, CH_{Ar}), 8.00-8.03 (2H, m, 2 CH_{Ar}).

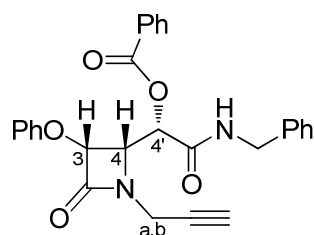
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 43.3 (CH_2NH), 55.4 (MeO), 58.6 (C4), 68.7 (C4'), 80.1 (C3), 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 115.7 (2 CH_{Ar} PhO), 118.9 (2 CH_{Ar} PMP), 122.8 (CH_{Ar} PhO), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.3 (C_{Ar} Bz), 128.69, 128.74 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} Bz), 129.5 (C_{Ar} PMP), 129.8, 130.0 (2 CH_{Ar} Bz, 2 CH_{Ar} PhO), 133.9 (CH_{Ar} Bz), 136.9 (C_{Ar} Ph), 156.9, 157.7 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} PhO), 162.8 (C=O), 164.8 (C=O), 166.9 (C=O).

IR (KBr) 3375 (NH), 1756, 1666 (2 NC=O, OC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2^+$
(ESI) Calculado: 537.2034; Encontrado: 537.2022

(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-2-Bencilamino-1-benzoiloxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-propargil-2-azetidinona, *sin*-25c, y (3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-2-Bencilamino-1-benzoiloxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-propargil-2-azetidinona, *anti*-25c

Método A. A partir de 60 mg (0.26 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2c** se aisló el producto **25c** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 72:28. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 80 mg (65%) de la mezcla inseparable de isómeros **25c**, como un aceite poco coloreado.

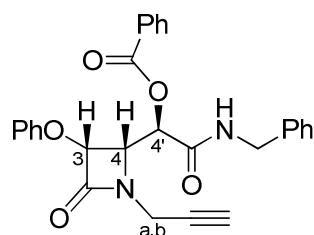


Isómero *sin*-**25c** (**M**).

¹H-RMN 2.30 (1H, t, ⁴*J*=2.5 Hz, ≡CH), 3.92 (1H, dd, ²*J*=17.7 Hz, ⁴*J*=2.4 Hz, Ha), 4.32 (1H, dd, ²*J*=17.8 Hz, ⁴*J*=2.6 Hz, Hb), 4.44 (2H, d, ³*J*=6.0 Hz, CH₂NH), 4.91 (1H, t, ³*J*=5.0 Hz, H4), 5.41 (1H, d, ³*J*=5.1 Hz, H3), 5.81 (1H, d, ³*J*=5.1 Hz, H4'), 6.69 (1H, t, ³*J*=5.4 Hz, NH), 6.87-6.94 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 6.94-7.05 (1H, m, CH_{Ar}), 7.20-7.33 (5H, m, 5 CH_{Ar}), 7.43-7.50 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.59-7.64 (1H, m, CH_{Ar}), 8.08-8.11 (2H, m, 2 CH_{Ar}).

¹³C-RMN 31.1 (CH₂N), 43.6 (CH₂NH), 57.5 (C4), 71.6 (C4'), 73.2 (≡CH), 76.3 (≡C), 80.5 (C3), 115.6 (2 CH_{Ar} PhO), 122.6 (CH_{Ar} PhO), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (C_{Ar} Bz), 128.68, 128.74 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} Bz), 129.6, 130.0 (2 CH_{Ar} Bz, 2 CH_{Ar} PhO), 133.9 (CH_{Ar} Bz), 137.2 (C_{Ar} Ph), 157.0 (C_{Ar} PhO), 165.2 (C=O), 165.7 (C=O), 166.9 (C=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₈H₂₅N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 469.1758; Encontrado: 469.1776



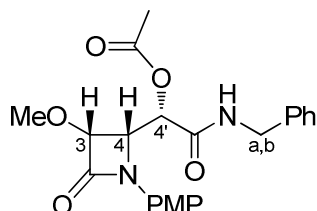
Isómero *anti*-**25c** (**m**).

¹H-RMN 2.31 (1H, t, ⁴*J*=2.3 Hz, ≡CH), 3.86 (1H, dd, ²*J*=17.8 Hz, ⁴*J*=2.5 Hz, Ha'), 4.02 (1H, dd, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=5.3 Hz, Ha), 4.29 (1H, dd, ²*J*=17.8 Hz, ⁴*J*=2.6 Hz, Hb'), 4.40-4.45 (1H, m, Hb), 4.93 (1H, dd, ³*J*=4.9 Hz, ³*J*=3.9 Hz, H4), 5.43 (1H, d, ³*J*=5.0 Hz, H3), 6.09 (1H, d, ³*J*=4.0 Hz, H4'), 6.53 (1H, t, ³*J*=5.4 Hz, NH), 6.94-7.05 (1H, m, CH_{Ar}), 7.11-7.14 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.20-7.33 (5H, m, 5 CH_{Ar}), 7.43-7.50 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.59-7.64 (1H, m, CH_{Ar}), 8.04-8.07 (2H, m, 2 CH_{Ar}).

¹³C-RMN 30.4 (CH₂N), 43.3 (CH₂NH), 58.1 (C₄), 69.7 (C_{4'}), 73.6 (≡CH), 75.8 (≡C), (75 MHz, 80.8 (C₃), 115.5 (2 CH_{Ar} PhO), 122.6 (CH_{Ar} PhO), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.68, 128.74 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} Bz), 128.7 (C_{Ar} Bz), 129.7, 130.0 (2 CH_{Ar} Bz, 2 CH_{Ar} PhO), 134.0 (CH_{Ar} Bz), 137.0 (C_{Ar} Ph), 157.4 (C_{Ar} PhO), 165.2 (C=O), 165.3 (C=O), 166.7 (C=O).
CDCl₃, 25°C)

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-Acetoxi-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-25d, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-Acetoxi-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-25d

Método A. A partir de 52 mg (0.22 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-2a se aisló el producto **25d** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 46 mg (51%) del compuesto *sin*-(+)-**25d** y 30 mg (33%) del compuesto *anti*-(+)-**25d**.



Isómero ***sin*-(+)-25d (M, menos polar).**

Aceite incoloro.

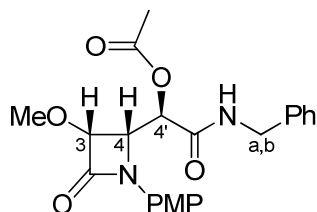
[α]_D = + 106.1 (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN 1.99 (3H, s, MeCO), 3.52 (3H, s, MeO-C₃), 3.77 (3H, s, MeO), 4.25 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=5.6 Hz, H_a), 4.43 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.8 Hz, H_b), 4.66 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H₃), 4.97 (1H, t, ³J=4.8 Hz, H₄), 5.56 (1H, d, ³J=4.5 Hz, H_{4'}), 6.45 (1H, s_{ancho}, NH), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.05-7.08 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.26-7.30 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.39 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).
(300 MHz, CDCl₃, 25°C)

¹³C-RMN 20.7 (MeCO), 43.4 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 57.3 (C₄), 59.8 (MeO-C₃), 70.5 (C_{4'}), 82.7 (C₃), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.7 (2 CH_{Ar} PMP), 127.56 (2 CH_{Ar} Ph), 127.62 (CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 130.1 (C_{Ar} PMP), 137.0 (C_{Ar} Ph), 156.7 (C_{Ar} PMP), 164.4 (C=O), 167.7 (C=O), 169.6 (C=O).
(75 MHz, CDCl₃, 25°C)

IR (CHCl₃) 3347 (NH), 1750, 1668 (2 NC=O, OC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₂H₂₅N₂O₆⁺
(ESI) Calculado: 413.1707; Encontrado: 413.1713



Isómero ***anti*-(+)-25d (m, más polar).**

Sólido blanco.

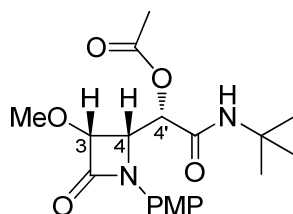
P.f. 179-181 °C.

[α]_D = + 31.3 (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	2.10 (3H, s, MeCO), 3.48 (3H, s, MeO-C3), 3.78 (3H, s, MeO), 4.27 (1H, dd, ² J=14.8 Hz, ³ J=5.4 Hz, Ha), 4.64 (1H, dd, ² J=14.7 Hz, ³ J=5.9 Hz, Hb), 4.67 (1H, d, ³ J=5.1 Hz, H3), 4.80 (1H, dd, ³ J=5.1 Hz, ³ J=3.8 Hz, H4), 5.78 (1H, d, ³ J=3.7 Hz, H4'), 6.61 (1H, t, ³ J=5.3 Hz, NH), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.18-7.20 (2H, m, 2 CH _{Ar} Ph), 7.27-7.34 (3H, m, 3 CH _{Ar} Ph), 7.37 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	20.6 (MeCO), 43.4 (CH ₂ NH), 55.4 (MeO), 58.1 (C4), 60.0 (MeO-C3), 69.0 (C4'), 83.0 (C3), 114.4 (2 CH _{Ar} PMP), 118.6 (2 CH _{Ar} PMP), 127.6 (CH _{Ar} Ph), 127.8 (2 CH _{Ar} Ph), 128.7 (2 CH _{Ar} Ph), 130.0 (C _{Ar} PMP), 137.3 (C _{Ar} Ph), 156.6 (C _{Ar} PMP), 164.4 (C=O), 166.9 (C=O), 169.2 (C=O).
IR (KBr)	3330 (NH), 1752, 1666 (2 NC=O, OC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₆ ⁺ Calculado: 413.1707; Encontrado: 413.1709

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-Acetoxi-2-*terc*-butilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *sin*-(+)-25e, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-Acetoxi-2-*terc*-butilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *anti*-(+)-25e

Método A. A partir de 59 mg (0.25 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **25e** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 50 mg (53%) del compuesto *sin*-(+)-**25e** y 33 mg (35%) del compuesto *anti*-(+)-**25e**.

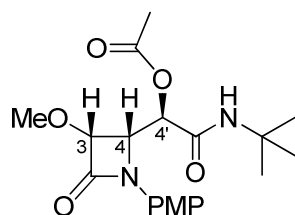


Isómero ***sin*-(+)-25e (M, menos polar).**

Aceite incoloro.

[α]_D = + 77.9 (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.29 (9H, s, Me ₃ C), 1.99 (3H, s, MeCO), 3.59 (3H, s, MeO-C3), 3.79 (3H, s, MeO), 4.67 (1H, d, ³ J=5.1 Hz, H3), 4.92 (1H, t, ³ J=5.1 Hz, H4), 5.39 (1H, d, ³ J=5.1 Hz, H4'), 5.94 (1H, s _{ancho} , NH), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.42 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	20.6 (MeCO), 28.4 (Me ₃ C), 51.5 (CMe ₃), 55.4 (MeO), 57.2 (C4), 59.8 (MeO-C3), 71.3 (C4'), 82.7 (C3), 114.1 (2 CH _{Ar} PMP), 119.9 (2 CH _{Ar} PMP), 130.3 (C _{Ar} PMP), 156.7 (C _{Ar} PMP), 164.5 (C=O), 166.5 (C=O), 169.6 (C=O).
IR (CHCl ₃)	3360 (NH), 1753, 1677 (2 NC=O, OC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₆ ⁺ Calculado: 379.1864; Encontrado: 379.1875



Isómero **anti-(+)-25e** (m, más polar).

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +86.3$ (c 0.3, CHCl_3).

^1H -RMN 1.27 (9H, s, Me_3C), 2.17 (3H, s, MeCO), 3.69 (3H, s, MeO-C3), 3.78 (3H, s, MeO), 4.66 (1H, dd, $^3J=5.4$ Hz, $^3J=2.3$ Hz, H4), 4.71 (1H, d, $^3J=5.4$ Hz, H3), 5.55 (1H, d, $^3J=2.3$ Hz, H4'), 6.23 (1H, s_{ancho} , NH), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.41 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

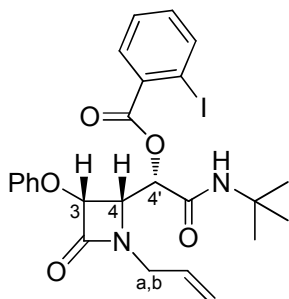
^{13}C -RMN 20.7 (MeCO), 28.4 (Me_3C), 51.4 (CMe_3), 55.4 (MeO), 58.7 (C4), 60.0 (MeO-C3), 69.8 ($\text{C4}'$), 82.6 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 118.7 (2 CH_{Ar} PMP), 130.3 (C_{Ar} PMP), 156.6 (C_{Ar} PMP), 164.2 (C=O), 164.8 (C=O), 169.4 (C=O).

IR (CHCl_3) 3355 (NH), 1752, 1695 (2 NC=O , OC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6^+$
(ESI) Calculado: 379.1864; Encontrado: 379.1868

(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*S*)-2-*tert*-butilamino-1-(*o*-yodobenzoiloxi)-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidinona, *sin*-25f, y (3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*R*)-2-*tert*-butilamino-1-(*o*-yodobenzoiloxi)-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidinona, *anti*-25f

Método A. A partir de 46 mg (0.20 mmol) de aldehído β -lactámico (–)-**2d** se aisló el producto **25f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 73:27. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/ AcOEt 1:1), se obtuvieron 68 mg (61%) de la mezcla inseparable de isómeros **25f**, como un aceite incoloro.

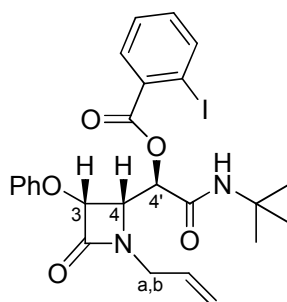


Isómero ***sin*-25f** (M).

^1H -RMN 1.36 (9H, s, Me_3C), 3.68 (1H, dd, $^2J=15.7$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, Ha), 4.11-4.21 (1H, m, Hb), 4.78 (1H, dd, $^3J=5.0$ Hz, $^3J=3.2$ Hz, H4), 5.16-5.23 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 5.39 (1H, d, $^3J=5.1$ Hz, H3), 5.70 (1H, d, $^3J=3.2$ Hz, H4'), 5.70-5.85 (1H, m, $=\text{CH}$), 6.23 (1H, s_{ancho} , NH), 6.97-7.08 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.19 (1H, td, $^3J=7.7$ Hz, $^3J=1.6$ Hz, CH_{Ar}), 7.23-7.29 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.41 (1H, td, $^3J=7.6$ Hz, $^3J=1.1$ Hz, CH_{Ar}), 7.77 (1H, dd, $^3J=7.8$ Hz, $^3J=1.7$ Hz, CH_{Ar}), 7.98 (1H, dd, $^3J=7.9$ Hz, $^3J=0.9$ Hz, CH_{Ar}).

¹³C-RMN 28.5 (*Me*₃C), 44.0 (CH₂N), 51.9 (C*Me*₃), 57.3 (C4), 71.5 (C4'), 80.1 (C3), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 93.8 (C_{Ar}-I), 115.5 (2 CH_{Ar} PhO), 118.9 (=CH₂), 122.6 (CH_{Ar} PhO), 128.4 (CH_{Ar}), 129.6 (2 CH_{Ar} PhO), 130.8, 130.9 (=CH, CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 140.9 (CH_{Ar}), 157.1 (C_{Ar} PhO), 165.7 (C=O), 165.8 (C=O), 166.0 (C=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₂₈IN₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 563.1037; Encontrado: 563.1017



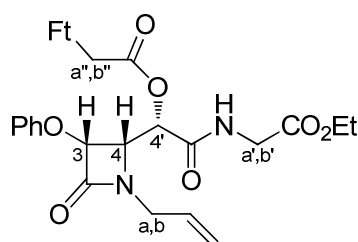
Isómero ***anti*-25f (m)**.

¹H-RMN 1.28 (9H, s, *Me*₃C), 3.68 (1H, dd, ²*J*=15.7 Hz, ³*J*=6.5 Hz, Ha), 4.11-4.21 (1H, m, Hb), 4.66 (1H, dd, ³*J*=4.8 Hz, ³*J*=4.1 Hz, H4), 5.25-5.34 (2H, m, =CH₂), 5.42 (1H, d, ³*J*=5.0 Hz, H3), 5.73 (1H, d, ³*J*=3.9 Hz, H4'), 5.70-5.85 (1H, m, =CH), 6.30 (1H, s_{ancho}, NH), 6.97-7.08 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.23-7.29 (3H, m, 2 CH_{Ar} PhO, CH_{Ar}), 7.40 (1H, td, ³*J*=7.6 Hz, ³*J*=1.1 Hz, CH_{Ar}), 7.87 (1H, dd, ³*J*=7.8 Hz, ³*J*=1.7 Hz, CH_{Ar}), 8.00 (1H, dd, ³*J*=7.9 Hz, ³*J*=0.9 Hz, CH_{Ar}).

¹³C-RMN 28.4 (*Me*₃C), 43.6 (CH₂N), 51.8 (C*Me*₃), 57.7 (C4), 71.3 (C4'), 80.2 (C3), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 94.4 (C_{Ar}-I), 115.5 (2 CH_{Ar} PhO), 119.7 (=CH₂), 122.6 (CH_{Ar} PhO), 128.2 (CH_{Ar}), 129.7 (2 CH_{Ar} PhO), 130.6, 131.5 (=CH, CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 141.4 (CH_{Ar}), 157.1 (C_{Ar} PhO), 165.1 (C=O), 165.7 (C=O), 166.0 (C=O).

(-)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*S*)-2-(etoxicarbonilmetil)amino-1-ftalimidilacetoxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidiona, *sin*-(-)-25g, y (-)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*R*)-2-(etoxicarbonilmetil)amino-1-ftalimidilacetoxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidiona, *anti*-(-)-25g

Método A. A partir de 35 mg (0.15 mmol) de aldehído β-lactámico (-)-**2d** se aisló el producto **25g** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 77:23. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 46 mg (55%) del compuesto *sin*-(-)-**25g** y 14 mg (17%) del compuesto *anti*-(-)-**25g**.



Isómero ***sin*-(-)-25g (m, más polar)**.

Sólido blanco.

P.f. 165-166 °C

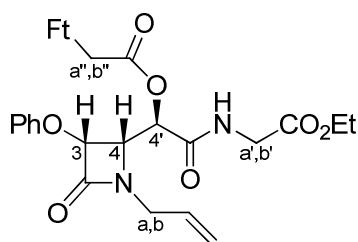
[α]_D²⁰ = -4.6 (c 1.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.31 (3H, t, ³J=7.1 Hz, MeCH₂), 3.63 (1H, dd, ²J=15.6 Hz, ³J=6.9 Hz, Ha), 3.87-3.94 (1H, m, Hb), 3.91 (1H, dd, ²J=17.8 Hz, ³J=4.9 Hz, Ha'), 4.23 (1H, dd, ²J=18.0 Hz, ³J=6.4 Hz, Hb'), 4.24 (2H, q, ³J=7.2 Hz, CH₂Me), 4.54 (1H, d, ²J=17.2 Hz, Ha''), 4.60 (1H, d, ²J=17.4 Hz, Hb''), 4.66 (1H, dd, ³J=5.0 Hz, ³J=2.3 Hz, H4), 5.12-5.18 (2H, m, =CH₂), 5.28 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 5.61-5.74 (1H, m, =CH), 5.64 (1H, d, ³J=2.3 Hz, H4'), 7.01-7.06 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.10 (1H, t, ³J=5.5 Hz, NH), 7.28-7.33 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.78 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.92 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 14.1 (MeCH₂), 39.2 (CH₂Ft), 41.2 (CH₂NH), 43.3 (CH₂N), 57.2 (C4), 61.6 (CH₂Me), 70.3 (C4'), 80.2 (C3), 115.5 (2 CH_{Ar} PhO), 119.0 (=CH₂), 122.6 (CH_{Ar} PhO), 123.8 (2 CH_{Ar} Ft), 129.6 (2 CH_{Ar} PhO), 130.8 (=CH), 131.8 (2 C_{Ar} Ft), 134.4 (2 CH_{Ar} Ft), 157.1 (C_{Ar} PhO), 165.3 (C=O), 165.9 (C=O), 167.2 (C=O), 167.4 (2 NC=O Ft), 168.9 (C=O).

IR (KBr) 3372 (NH), 1760, 1721, 1684 (4 NC=O, 2 OC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₈H₂₈N₃O₉⁺
Calculado: 550.1820; Encontrado: 550.1810



Isómero **anti(-)-25g** (m, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 159-161 °C

[α]_D = - 16.2 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.30 (3H, t, ³J=7.2 Hz, MeCH₂), 3.58 (1H, dd, ²J=15.4 Hz, ³J=7.1 Hz, Ha), 3.68 (1H, dd, ²J=18.1 Hz, ³J=4.7 Hz, Ha'), 4.02 (1H, dd, ²J=18.3 Hz, ³J=5.8 Hz, Hb'), 4.08 (1H, ddt, ²J=15.4 Hz, ³J=5.8 Hz, ⁴J=1.4 Hz, Hb), 4.24 (2H, q, ³J=7.1 Hz, CH₂Me), 4.52 (1H, d, ²J=17.7 Hz, Ha''), 4.53 (1H, dd, ³J=4.9 Hz, ³J=3.7 Hz, H4), 4.66 (1H, d, ²J=17.5 Hz, Hb''), 5.09 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 5.25-5.31 (2H, m, =CH₂), 5.68-5.82 (1H, m, =CH), 5.79 (1H, d, ³J=3.5 Hz, H4'), 6.73-6.76 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 6.93-6.98 (2H, m, CH_{Ar} PhO, NH), 7.14-7.19 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.54 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.69 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

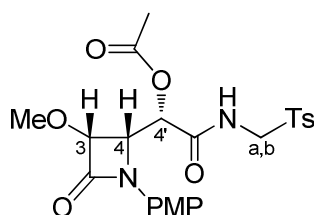
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 14.1 (MeCH₂), 38.9 (CH₂Ft), 41.2 (CH₂NH), 43.4 (CH₂N), 57.3 (C4), 61.6 (CH₂Me), 69.7 (C4'), 80.7 (C3), 115.6 (2 CH_{Ar} PhO), 120.1 (=CH₂), 122.3 (CH_{Ar} PhO), 123.6 (2 CH_{Ar} Ft), 129.3 (2 CH_{Ar} PhO), 130.6 (=CH), 131.5 (2 C_{Ar} Ft), 134.0 (2 CH_{Ar} Ft), 157.3 (C_{Ar} PhO), 165.2 (C=O), 165.9 (C=O), 166.3 (C=O), 167.5 (2 NC=O Ft), 168.7 (C=O).

IR (KBr) 3384 (NH), 1760, 1721, 1682 (4 NC=O, 2 OC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₈H₂₈N₃O₉⁺
Calculado: 550.1820; Encontrado: 550.1845

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-Acetoxi-2-(tosilmetil)amino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-25h**, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-Acetoxi-2-(tosilmetil)amino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-**25h****

Método A. A partir de 56 mg (0.24 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **25h** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 68:32. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 69 mg (58%) del compuesto *sin*-(+)-**25h** y 32 mg (28%) del compuesto *anti*-(+)-**25h**. **Método B.** A partir de 30 mg (0.13 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **25h** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 63:37. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 36 mg (56%) del compuesto *sin*-(+)-**25h** y 21 mg (33%) del compuesto *anti*-(+)-**25h**.



Isómero ***sin*-(+)-25h (M, menos polar).**

Aceite poco coloreado.

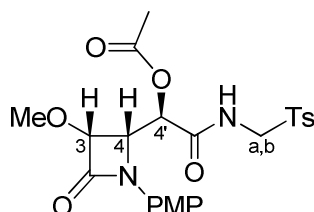
$[\alpha]_D = +65.6$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN 1.94 (3H, s, MeCO), 2.45 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.61 (3H, s, MeO-C3), 3.77 (3H, s, MeO), 4.17 (1H, dd, ²*J*=14.0 Hz, ³*J*=5.1 Hz, Ha), 4.62 (1H, t, ³*J*=5.1 Hz, H4), 4.65 (1H, d, ³*J*=5.1 Hz, H3), 4.88 (1H, dd, ²*J*=14.0 Hz, ³*J*=8.5 Hz, Hb), 5.41 (1H, d, ³*J*=5.0 Hz, H4'), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.16 (1H, dd, ³*J*=8.2 Hz, ³*J*=5.1 Hz, NH), 7.29 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.36 (2H, AAB'B', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.71 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄).

¹³C-RMN 20.4 (MeCO), 21.7 (MeC₆H₄), 55.4 (MeO), 56.8 (C4), 59.7 (CH₂NH), 59.8 (MeO-C3), 70.3 (C4'), 82.3 (C3), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.8 (2 CH_{Ar} PMP), 128.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.9 (C_{Ar} PMP), 130.0 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 133.6 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 145.6 (C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.8 (C_{Ar} PMP), 164.0 (C=O), 167.5 (C=O), 169.3 (C=O).

IR (CHCl₃) 3333 (NH), 1752, 1696 (2 NC=O, OC=O).

HRMS [M+Na]⁺ C₂₃H₂₆N₂NaO₈S⁺
(ESI) Calculado: 513.1302; Encontrado: 513.1306



Isómero ***anti*-(+)-25h (m, más polar).**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +31.3$ (c 3.1, CHCl₃).

¹H-RMN 2.11 (3H, s, MeCO), 2.43 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.62 (3H, s, MeO-C3), 3.77 (3H, s, MeO), 4.48-4.62 (2H, m, CH₂NH), 4.60 (1H, dd, ³*J*=5.3 Hz, ³*J*=3.4 Hz, H4), 4.66 (1H, d, ³*J*=5.3 Hz, H3), 5.66 (1H, d, ³*J*=3.2 Hz, H4'), 6.84 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.28 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.32 (2H, AAB'B', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.39 (1H, s_{ancho}, NH), 7.73 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	20.5 (MeCO), 21.7 (MeC ₆ H ₄), 55.4 (MeO), 57.9 (C4), 59.8 (CH ₂ NH), 60.1 (MeO-C3), 68.7 (C4'), 82.8 (C3), 114.4 (2 CH _{Ar} PMP), 118.7 (2 CH _{Ar} PMP), 128.7 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 129.7 (C _{Ar} PMP), 129.9 (2 CH _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 133.8 (C _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 145.4 (C _{Ar} <i>p</i> -MeC ₆ H ₄), 156.8 (C _{Ar} PMP), 164.1 (C=O), 166.9 (C=O), 169.0 (C=O).
IR (CHCl ₃)	3331 (NH), 1753, 1700 (2 NC=O, OC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₈ S ⁺ Calculado: 491.1483; Encontrado: 491.1467

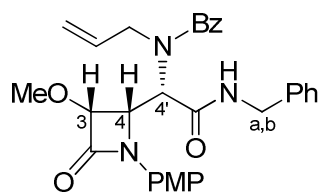
IV.3.12. Procedimientos generales de reacción multicomponente de Ugi en 4-formil-β-lactamas 2

Método A. Sobre una disolución del correspondiente aldehído β-lactámico **2** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió MgSO₄ anh. (1.7 g) y una disolución de alilamina (2 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se filtró el MgSO₄ a través de celita y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. La imina obtenida se disolvió en diclorometano anhidro (5 mL) y, en atmósfera de argón, se añadieron los correspondientes ácido carboxílico (1.05 mmol) e isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se diluyó la mezcla con diclorometano (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución del correspondiente aldehído β-lactámico **2** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 mL), en atmósfera de argón y en presencia de tamices moleculares de 4 Å (1 g), se añadió una disolución de *p*-anisidina (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (1.6 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtraron los tamices moleculares y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. La imina obtenida se disolvió en diclorometano anhidro (5 mL) y, en atmósfera de argón, se añadió ácido acético (1.05 mmol) y bencilisonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se diluyó la mezcla con diclorometano (10 mL) y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-(Alil-benzoil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *sin*-(+)-26a**, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-(Alil-benzoil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *anti*-(+)-**26a****

Método A. A partir de 100 mg (0.43 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **26a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 110 mg (50%) del compuesto *sin*-(+)-**26a** y 60 mg (28%) del compuesto *anti*-(+)-**26a**.



Isómero ***sin*-(+)-26a (M, menos polar)**.

Sólido blanco.

P.f. 77-79 °C.

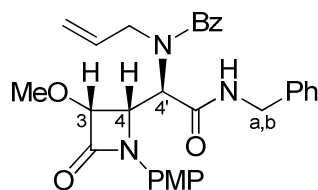
$[\alpha]_D = +125.0$ (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C) 3.67 (3H, s, MeO-C3), 3.78 (3H, s, MeO), 4.02-4.18 (3H, m, CH₂N, Ha), 4.19 (1H, dd, ²J=15.0 Hz, ³J=5.7 Hz, Hb), 4.68 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3), 4.83 (1H, d, ³J=8.8 Hz, H4'), 5.04-5.13 (2H, m, =CH₂), 5.19 (1H, dd, ³J=9.1 Hz, ³J=5.3 Hz, H4), 5.75-5.88 (1H, m, =CH), 6.82-6.85 (1H, m, NH), 6.83 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.04-7.06 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.24-7.41 (10H, m, 8 CH_{Ar}, 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C) 45.2 (CH₂NH), 57.2 (MeO), 58.1 (C4), 60.8 (MeO-C3), 62.6 (C4'), 85.7 (C3), 116.0 (2 CH_{Ar} PMP), 119.4 (=CH₂), 123.0 (2 CH_{Ar} PMP), 128.2 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (CH_{Ar} Ph), 129.1 (2 CH_{Ar} Ph), 129.9 (2 CH_{Ar} Bz), 130.1 (2 CH_{Ar} Bz), 131.1 (C_{Ar} PMP), 131.5 (=CH), 135.7 (CH_{Ar} Bz), 137.7, 139.2 (C_{Ar} Ph, C_{Ar} Bz), 159.0 (C_{Ar} PMP), 166.5 (NC=O), 170.2 (NC=O), 174.6 (NC=O).

IR (KBr) 3305 (NH), 1752, 1675, 1632 (3 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₃₀H₃₂N₃O₅⁺
Calculado: 514.2337; Encontrado: 514.2345



Isómero ***anti*-(+)-26a (m, más polar)**.

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +6.2$ (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C) 3.54 (3H, s, MeO-C3), 3.66-3.85 (2H, m, CH₂N), 3.79 (3H, s, MeO), 4.40 (1H, dd, ²J=14.7 Hz, ³J=5.6 Hz, Ha), 4.47 (1H, dd, ²J=14.7 Hz, ³J=5.5 Hz, Hb), 4.72 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3), 4.87-5.02 (2H, m, =CH₂), 4.89 (1H, d, ³J=9.3 Hz, H4'), 5.26 (1H, dd, ³J=9.4 Hz, ³J=5.2 Hz, H4), 5.45-5.58 (1H, m, =CH), 6.44 (1H, t, ³J=5.5 Hz, NH), 6.75 (2H, d, ³J=7.1 Hz, 2 CH_{Ar}), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.18-7.35 (10H, m, 8 CH_{Ar}, 2 CH_{Ar} PMP).

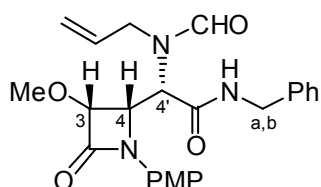
¹³C-RMN (75 MHz, C₂D₂Cl₄, 100 °C) 45.1 (CH₂NH), 53.5 (CH₂N), 57.3 (MeO), 58.0 (C4), 61.0 (C4'), 61.6 (MeO-C3), 85.8 (C3), 116.5 (2 CH_{Ar} PMP), 120.8 (=CH₂), 123.8 (2 CH_{Ar} PMP), 128.2 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (CH_{Ar} Ph), 129.2 (2 CH_{Ar} Ph), 129.6 (2 CH_{Ar} Bz), 130.2 (2 CH_{Ar} Bz), 131.4 (C_{Ar} PMP), 131.5 (=CH), 134.1 (CH_{Ar} Bz), 137.0, 139.7 (C_{Ar} Ph, C_{Ar} Bz), 159.4 (C_{Ar} PMP), 166.9 (NC=O), 169.6 (NC=O), 174.5 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3327 (NH), 1751, 1674, 1630 (3 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₃₀H₃₂N₃O₅⁺
Calculado: 514.2337; Encontrado: 514.2337

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-(Alil-formil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-**26b**, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-(Alil-formil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-**26b**

Método A. A partir de 71 mg (0.30 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **26b** como una mezcla de isómeros *sin*/*anti* en proporción 55:45. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 50 mg (38%) del compuesto *sin*-(+)-**26b** y 41 mg (31%) del compuesto *anti*-(+)-**26b**.



Isómero *sin*-(+)-**26b** (**M**, menos polar).

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +27.0$ (*c* 0.3, CHCl₃).

El compuesto *sin*-(+)-**26b** se presenta como una mezcla de rotámeros en proporción 37:63 en CDCl₃ y 30:70 en (CDCl₂)₂ a 25°C.

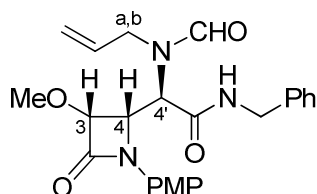
¹H-RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 25°C) 3.44 (0.9H, s, MeO-C3), 3.45 (2.1H, s, MeO-C3), 3.55-3.83 (2H, m, CH₂N), 3.72 (0.9H, s, MeO), 3.74 (2.1H, s, MeO), 4.13-4.69 (4H, m, H3, H4', Ha, Hb), 4.94 (0.3H, dd, ³J=8.6 Hz, ³J=5.2 Hz, H4), 5.04-5.17 (2H, m, =CH₂), 5.06 (0.7H, dd, ³J=9.7 Hz, ³J=5.2 Hz, H4), 5.43-5.65 (1H, m, =CH), 6.17 (0.7H, t, ³J=5.9 Hz, NH), 6.22 (0.3H, s_{ancho}, NH), 6.81 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.09-7.31 (7H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 5 CH_{Ar} Ph), 7.65 (0.7H, s, HCON), 7.97 (0.3H, s, HCON).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) *Rotámero minoritario*: 43.5 (CH₂NH), 45.7 (CH₂N), 55.4 (MeO), 56.1, 57.0 (C4, C4'), 60.9 (MeO-C3), 83.3 (C3), 114.5 (2 CH_{Ar} PMP), 118.7 (=CH₂), 120.3 (2 CH_{Ar} PMP), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.63 (2 CH_{Ar} Ph), 129.3 (C_{Ar} PMP), 132.0 (=CH), 137.4 (C_{Ar} Ph), 157.1 (C_{Ar} PMP), 162.8 (NCH=O), 165.1 (NC=O), 167.33 (NC=O).

Rotámero mayoritario: 43.4 (CH₂NH), 49.6 (CH₂N), 55.4 (MeO), 55.3, 55.5 (C4, C4'), 60.1 (MeO-C3), 83.6 (C3), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.9 (=CH₂), 122.0 (2 CH_{Ar} PMP), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.57 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (C_{Ar} PMP), 132.5 (=CH), 137.7 (C_{Ar} Ph), 157.4 (C_{Ar} PMP), 163.7 (NCH=O), 165.2 (NC=O), 167.27 (NC=O).

IR (KBr) 3307 (NH), 1752, 1662 (3 NC=O).

HRMS (ESI) $[M+H]^+$ C₂₄H₂₈N₃O₅⁺
Calculado: 438.2024; Encontrado: 438.2034



Isómero *anti*-(+)-**26b** (**m**, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 130-132 °C.

$[\alpha]_D = +70.3$ (*c* 0.5, CHCl₃).

El compuesto *anti*-(+)-**26b** se presenta como una mezcla de rotámeros *cis*/*trans* en proporción 47:53 en CDCl₃ y 50:50 en (CDCl₂)₂ a 25°C.

¹H-RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 25°C) 3.46 (1.5H, s, MeO-C3), 3.52 (1.5H, s, MeO-C3), 3.42-3.48 (0.5H, m, Ha), 3.65-3.73 (0.5H, m, Ha), 3.72 (1.5H, s, MeO), 3.74 (1.5H, s, MeO), 3.83 (0.5H, dd, ²J=15.7 Hz, ³J=7.8 Hz, Hb), 3.98-4.16 (2.5H, m, CH₂NH, H4'), 4.43 (0.5H, dd, ²J=15.8 Hz, ³J=4.2 Hz, Hb), 4.56 (0.5H, d, ³J=4.9 Hz, H3), 4.58 (0.5H, d, ³J=4.9 Hz, H3), 4.74 (0.5H, d, ³J=9.5 Hz, H4'), 4.80 (0.5H, dd, ³J=9.2 Hz, ³J=5.1 Hz, H4), 5.07 (0.5H, dd, ³J=9.4 Hz, ³J=5.1 Hz, H4), 5.08-5.28 (2H, m, =CH₂), 5.64-5.84 (1H, m, =CH), 6.33 (0.5H, s_{ancho}, NH), 6.76 (0.5H, s_{ancho}, NH), 6.76-6.86 (4H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 2 CH_{Ar} Ph), 7.14-7.27 (5H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 3 CH_{Ar} Ph), 8.00 (0.5H, s, HCON), 8.30 (0.5H, s, HCON).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) *Rotámero minoritario*: 43.8 (CH₂NH), 46.1 (CH₂N), 55.37 (MeO), 55.6, 56.8 (C4, C4'), 60.3 (MeO-C3), 83.6 (C3), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 118.0 (=CH₂), 120.9 (2 CH_{Ar} PMP), 127.4 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.47 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (C_{Ar} PMP), 133.3 (=CH), 137.0 (C_{Ar} Ph), 157.10 (C_{Ar} PMP), 163.8 (NCH=O), 164.9 (NC=O), 168.11 (NC=O).

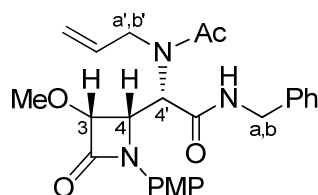
Rotámero mayoritario: 43.5 (CH₂NH), 49.8 (CH₂N), 55.43 (MeO), 57.0, 59.4 (C4, C4'), 60.0 (MeO-C3), 84.0 (C3), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 118.6 (=CH₂), 120.2 (2 CH_{Ar} PMP), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.49 (2 CH_{Ar} Ph), 129.1 (C_{Ar} PMP), 134.0 (=CH), 136.7 (C_{Ar} Ph), 157.13 (C_{Ar} PMP), 163.5 (NCH=O), 165.1 (NC=O), 168.09 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3308 (NH), 1752, 1663 (3 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₄H₂₈N₃O₅⁺
Calculado: 438.2024; Encontrado: 438.2034

(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-(Acetil-alil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-26c, y (3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-(Acetil-alil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-26c

Método A. A partir de 82 mg (0.35 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **26c** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 57:43. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 85 mg (54%) de la mezcla inseparable de isómeros **26c**, como un aceite incoloro.

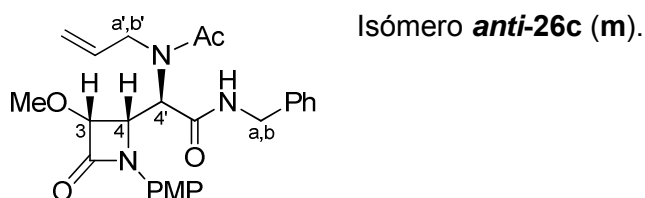


Isómero *sin*-**26c** (**M**).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 2.10 (3H, s, MeCO), 3.48-3.56 (1H, m, Ha'), 3.60 (3H, s, MeO-C3), 3.78 (3H, s, MeO), 4.02 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.1 Hz, Ha), 4.14 (1H, dd, ²J=14.6 Hz, ³J=6.3 Hz, Hb), 4.27-4.36 (1H, m, Hb'), 4.60 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 4.96-5.01 (1H, m, H4), 5.09-5.29 (3H, m, H4', =CH₂), 5.78-5.91 (1H, m, =CH), 6.76 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH), 6.80-6.91 (4H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 2 CH_{Ar} Ph), 7.18-7.35 (5H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 3 CH_{Ar} Ph).

¹³C-RMN 21.7 (MeCO), 43.4 (CH₂NH), 49.5 (CH₂N), 55.35 (MeO), 55.43, 56.1 (C4, C4'), 59.2 (MeO-C3), 83.7 (C3), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 116.9 (=CH₂), 121.3 (2 CH_{Ar} PMP), 127.2 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 128.9 (C_{Ar} PMP), 134.0 (=CH), 137.2 (C_{Ar} Ph), 157.1 (C_{Ar} PMP), 165.1 (NC=O), 168.7 (NC=O), 172.1 (NC=O).
(75 MHz, CDCl₃, 25°C)

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₃₀N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 452.2180; Encontrado: 452.2199

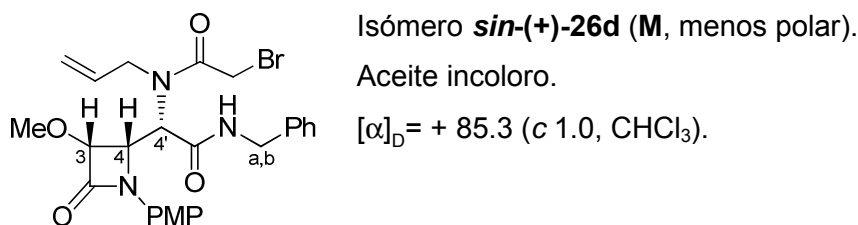


¹H-RMN 1.59 (3H, s, MeCO), 3.59 (3H, s, MeO-C3), 3.78 (3H, s, MeO), 3.78-3.84 (1H, m, Ha'), 4.06-4.13 (1H, m, Ha), 4.27-4.36 (1H, m, Hb'), 4.50 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=6.2 Hz, Hb), 4.73 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 4.96-5.01 (1H, m, H4), 5.09-5.29 (3H, m, H4', =CH₂), 5.53-5.66 (1H, m, =CH), 6.25 (1H, t, ³J=5.5 Hz, NH), 6.80-6.91 (4H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 2 CH_{Ar} Ph), 7.18-7.35 (5H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 3 CH_{Ar} Ph).
(300 MHz, CDCl₃, 25°C)

¹³C-RMN 21.2 (MeCO), 43.3 (CH₂NH), 49.5 (CH₂N), 55.4 (MeO), 55.7, 57.3 (C4, C4'), 60.1 (MeO-C3), 83.6 (C3), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 118.2 (=CH₂), 121.7 (2 CH_{Ar} PMP), 127.4 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (C_{Ar} PMP), 132.5 (=CH), 137.8 (C_{Ar} Ph), 157.1 (C_{Ar} PMP), 165.2 (NC=O), 168.0 (NC=O), 172.0 (NC=O).
(75 MHz, CDCl₃, 25°C)

(+)-(3R,4S)-4-[(S)-1-(Alil-bromoacetil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-26d, y (+)-(3R,4S)-4-[(R)-1-(Alil-bromoacetil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-26d

Método A. A partir de 56 mg (0.24 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **26d** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 56 mg (44%) del compuesto *sin*-(+)-**26d** y 37 mg (30%) del compuesto *anti*-(+)-**26d**.

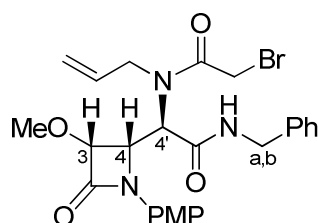


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.62 (3H, s, MeO-C3), 3.78 (3H, s, MeO), 3.85 (2H, s, CH₂Br), 4.06 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.4 Hz, Ha), 4.17 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.9 Hz, Hb), 4.33-4.46 (2H, m, CH₂N), 4.61 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 4.98 (1H, dd, ³J=9.1 Hz, ³J=5.1 Hz, H4), 5.16 (1H, d, ³J=9.2 Hz, H4'), 5.21-5.31 (2H, m, =CH₂), 5.81-5.96 (1H, m, =CH), 6.64 (1H, t, ³J=5.4 Hz, NH), 6.84 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.88-6.92 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.19-7.22 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.31 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 26.2 (CH₂Br), 43.4 (CH₂NH), 49.3 (CH₂N), 55.4 (MeO), 55.8, 57.9 (C4, C4'), 59.2 (MeO-C3), 83.6 (C3), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 117.3 (=CH₂), 121.4 (2 CH_{Ar} PMP), 127.3 (CH_{Ar} Ph), 127.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.4 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (C_{Ar} PMP), 133.8 (=CH), 137.0 (C_{Ar} Ph), 157.2 (C_{Ar} PMP), 165.0 (NC=O), 167.9 (NC=O), 168.2 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3313 (NH), 1752, 1659 (3 NC=O).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ C₂₅H₂₈BrN₃NaO₅⁺
Calculado: 552.1105; Encontrado: 552.1127



Isómero **anti-(+)-26d** (m, más polar).

Aceite incoloro.

[α]_D = + 16.1 (c 1.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.32 (1H, d, ²J=11.7 Hz, Ha), 3.50 (1H, d, ²J=11.7 Hz, Hb), 3.56 (3H, s, MeO-C3), 3.54-3.62 (1H, m, Ha'), 3.78 (3H, s, MeO), 3.91 (1H, dd, ²J=16.3 Hz, ³J=4.9 Hz, Hb'), 4.42 (2H, d, ³J=5.7 Hz, CH₂NH), 4.75 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3), 4.80 (1H, d, ³J=9.2 Hz, H4'), 5.17-5.21 (1H, m, H4), 5.21-5.27 (2H, m, =CH₂), 5.60-5.73 (1H, m, =CH), 6.17 (1H, t, ³J=5.0 Hz, NH), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.19 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.26-7.36 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph).

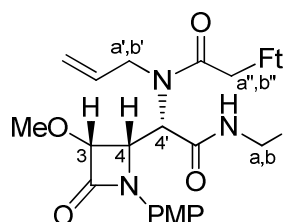
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 26.5 (CH₂Br), 43.5 (CH₂NH), 51.3 (CH₂N), 55.5 (MeO), 55.8, 58.5 (C4, C4'), 60.2 (MeO-C3), 83.8 (C3), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 120.0 (=CH₂), 121.8 (2 CH_{Ar} PMP), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (C_{Ar} PMP), 131.7 (=CH), 137.6 (C_{Ar} Ph), 157.4 (C_{Ar} PMP), 165.3 (NC=O), 167.5 (NC=O), 167.7 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3307 (NH), 1751, 1654 (3 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₅H₂₉BrN₃O₅⁺
Calculado: 530.1285; Encontrado: 530.1271

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-(Alil-ftalimidilacetil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-26e**, y (-)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-(Alil-ftalimidilacetil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(-)-**26e****

Método A. A partir de 66 mg (0.28 mmol) de aldehído β -lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **26e** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 57:43. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 88 mg (52%) del compuesto *sin*-(+)-**26e** y 66 mg (39%) del compuesto *anti*-(-)-**26e**.



Isómero ***sin*-(+)-26e (M, menos polar).**

Aceite incoloro.

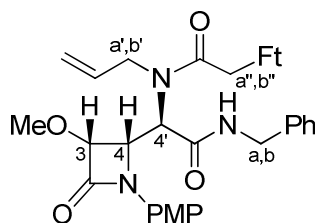
$[\alpha]_D = + 89.9$ (c 1.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.67 (3H, s, MeO-C3), 3.77 (3H, s, MeO), 4.02 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=4.8 Hz, Ha), 4.16-4.23 (1H, m, Ha'), 4.20 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=6.3 Hz, Hb), 4.42-4.60 (1H, m, Hb'), 4.45 (1H, d, ²J=16.5 Hz, Ha''), 4.57 (1H, d, ²J=16.5 Hz, Hb''), 4.64 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 5.01 (1H, dd, ³J=9.1 Hz, ³J=5.0 Hz, H4), 5.12 (1H, d, ³J=9.1 Hz, H4'), 5.36-5.46 (2H, m, =CH₂), 5.87-6.00 (1H, m, =CH), 6.62 (1H, t, ³J=5.7 Hz, NH), 6.81 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.86-6.89 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.19-7.21 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.29 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.74 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.88 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 39.5 (CH₂Ft), 43.5 (CH₂NH), 48.5 (CH₂N), 55.4 (MeO), 55.7 (C4), 58.3 (C4'), 59.5 (MeO-C3), 83.8 (C3), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 118.0 (=CH₂), 121.2 (2 CH_{Ar} PMP), 123.5 (2 CH_{Ar} Ft), 127.3 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.9 (C_{Ar} PMP), 132.1 (2 C_{Ar} Ft), 133.1 (=CH), 134.1 (2 CH_{Ar} Ft), 137.0 (C_{Ar} Ph), 157.1 (C_{Ar} PMP), 165.0 (NC=O), 167.6 (NC=O), 167.8 (2 NC=O Ft), 168.1 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3336 (NH), 1752, 1718, 1667 (5 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₃H₃₃N₄O₇⁺
(ESI) Calculado: 597.2344; Encontrado: 597.2339



Isómero ***anti*-(-)-26e (m, más polar).**

Sólido blanco.

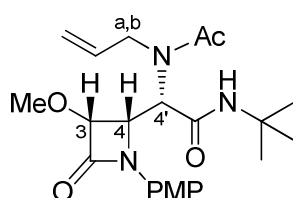
P.f. 157-158 °C.

$[\alpha]_D = - 15.2$ (c 1.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.50 (1H, dd, ² J=11.8 Hz, ³ J=6.9 Hz, Ha'), 3.54 (3H, s, MeO-C3), 3.74-3.83 (1H, m, Hb'), 3.88 (3H, s, MeO), 3.97 (1H, d, ² J=16.4 Hz, Ha''), 4.04 (1H, d, ² J=16.2 Hz, Hb''), 4.34 (1H, dd, ² J=14.9 Hz, ³ J=5.6 Hz, Ha), 4.46 (1H, dd, ² J=15.0 Hz, ³ J=6.1 Hz, Hb), 4.59 (1H, s _{ancho} , H4'), 4.74 (1H, d, ³ J=5.0 Hz, H3), 5.21 (1H, dd, ³ J=9.5 Hz, ³ J=5.0 Hz, H4), 5.28-5.38 (2H, m, =CH ₂), 5.71-5.84 (1H, m, =CH), 6.24 (1H, t, ³ J=5.3 Hz, NH), 7.06 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.22-7.33 (7H, m, 5 CH _{Ar} Ph, 2 CH _{Ar} PMP), 7.75 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} Ft), 7.84 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} Ft).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	39.3 (CH ₂ Ft), 43.4 (CH ₂ NH), 50.7 (CH ₂ N), 55.5 (MeO), 55.6 (C4), 59.8 (C4'), 60.3 (MeO-C3), 83.9 (C3), 114.8 (2 CH _{Ar} PMP), 120.1 (=CH ₂), 121.4 (2 CH _{Ar} PMP), 123.4 (2 CH _{Ar} Ft), 127.2 (CH _{Ar} Ph), 127.6 (2 CH _{Ar} Ph), 128.5 (2 CH _{Ar} Ph), 129.0 (C _{Ar} PMP), 131.3 (=CH), 132.1 (2 C _{Ar} Ft), 134.1 (2 CH _{Ar} Ft), 137.8 (C _{Ar} Ph), 157.3 (C _{Ar} PMP), 165.3 (NC=O), 167.4 (NC=O), 167.5 (NC=O), 167.6 (2 NC=O Ft).
IR (KBr)	3329 (NH), 1751, 1719, 1664 (5 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₃₃ H ₃₃ N ₄ O ₇ ⁺ Calculado: 597.2344; Encontrado: 597.2362

(+)-(3R,4S)-4-[(S)-1-(Acetil-alil-amino)-2-terc-butilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-26f, y (+)-(3R,4S)-4-[(R)-1-(Acetil-alil-amino)-2-terc-butilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-26f

Método A. A partir de 53 mg (0.23 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **26f** como una mezcla de isómeros *sin*/*anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 46 mg (54%) del compuesto *sin*-(+)-**26f** y 31 mg (36%) del compuesto *anti*-(+)-**26f**.



Isómero *sin*-(+)-**26f** (**M**, más polar).

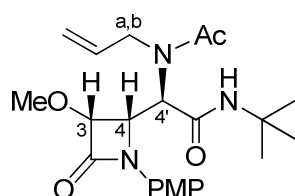
Sólido blanco.

P.f. 176-178 °C.

[α]_D = + 79.6 (c 1.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.07 (9H, s, Me ₃ C), 2.10 (3H, s, MeCO), 3.62 (3H, s, MeO-C3), 3.76 (3H, s, MeO), 4.04-4.13 (1H, m, Ha), 4.24 (1H, dd, ² J=18.2 Hz, ³ J=5.6 Hz, Hb), 4.60 (1H, d, ³ J=5.0 Hz, H3), 4.89 (1H, dd, ³ J=8.6 Hz, ³ J=5.1 Hz, H4), 5.11 (1H, d, ³ J=8.6 Hz, H4'), 5.21-5.27 (2H, m, =CH ₂), 5.78-5.90 (1H, m, =CH), 6.22 (1H, s _{ancho} , NH), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.30 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	21.8 (MeCO), 28.2 (Me ₃ C), 49.3 (CH ₂ N), 51.3 (CMe ₃), 55.5 (MeO), 56.5, 57.9 (C4, C4'), 59.3 (MeO-C3), 83.6 (C3), 114.0 (2 CH _{Ar} PMP), 116.7 (=CH ₂), 122.2 (2 CH _{Ar} PMP), 128.9 (C _{Ar} PMP), 134.2 (=CH), 157.4 (C _{Ar} PMP), 165.3 (NC=O), 167.6 (NC=O), 172.1 (NC=O).
IR (KBr)	3310 (NH), 1753, 1675, 1634 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₂H₃₂N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 418.2337; Encontrado: 418.2358



Isómero **anti-(+)-26f** (m, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 134-135 °C.

[α]_D = + 10.8 (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.32 (9H, s, Me₃C), 1.60 (3H, s, MeCO), 3.52 (1H, dd, ²J=17.0 Hz, ³J=6.9 Hz, Ha), 3.58 (3H, s, MeO-C3), 3.79 (3H, s, MeO), 3.91 (1H, dd, ²J=16.7 Hz, ³J=4.7 Hz, Hb), 4.71 (1H, d, ³J=4.7 Hz, H3), 4.93 (1H, d, ³J=8.8 Hz, H4'), 5.00 (1H, dd, ³J=9.5 Hz, ³J=4.8 Hz, H4), 5.15-5.22 (2H, m, =CH₂), 5.63 (1H, s_{ancho}, NH), 5.63-5.77 (1H, m, =CH), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.19 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

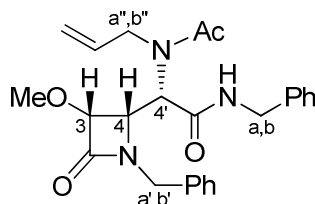
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 21.4 (MeCO), 28.6 (Me₃C), 50.0 (CH₂N), 51.4 (CMe₃), 55.5 (MeO), 56.1 (C4), 58.0 (C4'), 60.3 (MeO-C3), 83.8 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 118.3 (=CH₂), 122.0 (2 CH_{Ar} PMP), 129.4 (C_{Ar} PMP), 132.9 (=CH), 157.3 (C_{Ar} PMP), 165.3 (NC=O), 167.5 (NC=O), 171.9 (NC=O).

IR (KBr) 3312 (NH), 1753, 1642 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₂H₃₂N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 418.2337; Encontrado: 418.2334

(-)-(3R,4S)-4-[(S)-1-(Acetil-alil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-1-bencil-3-metoxi-2-azetidinona, *sin*-(-)-26g

Método A. A partir de 77 mg (0.35 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **26g** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 76:24. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 20 mg del compuesto *sin*-(-)-**26g** puro y 68 mg de mezcla inseparable de isómeros *sin/anti* en proporción 69:31. En conjunto se obtuvieron 88 mg (62 %) de la mezcla de isómeros **26g**.



Isómero **sin-(-)-26g** (M, menos polar).

Aceite incoloro.

[α]_D = - 29.0 (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.87 (3H, s, MeCO), 3.47 (1H, dd, ²J=16.9 Hz, ³J=6.9 Hz, Ha"), 3.48 (3H, s, MeO-C3), 3.71 (1H, dd, ²J=17.1 Hz, ³J=4.8 Hz, Hb"), 4.16 (1H, d, ²J=16.2 Hz, Ha'), 4.18 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=5.3 Hz, Ha), 4.46 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=5.1 Hz, Hb), 4.47 (1H, dd, ³J=10.0 Hz, ³J=4.9 Hz, H4), 4.60 (1H, d, ²J=15.9 Hz, Hb'), 4.66 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 4.98-5.04 (2H, m, =CH₂), 5.25 (1H, d, ³J=10.0 Hz, H4'), 5.38-5.50 (1H, m, =CH), 6.45 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH), 7.13-7.38 (10H, m, 10 CH_{Ar} Ph).

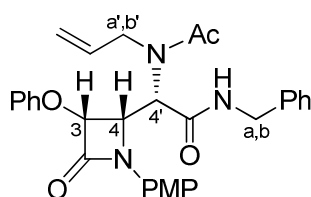
¹³C-RMN 21.9 (MeCO), 43.1 (CH₂NH), 44.8 (CH₂N1), 48.3 (CH₂N), 55.4 (C4), 56.5 (75 MHz, (C4'), 59.8 (MeO-C3), 84.4 (C3), 117.8 (=CH₂), 127.1 (2 CH_{Ar} Ph), 127.4 (CDCl₃, 25°C) (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 127.8 (CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 132.7 (=CH), 135.7 (C_{Ar} Ph), 137.8 (C_{Ar} Ph), 168.3 (NC=O), 168.6 (NC=O), 172.6 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3318 (NH), 1755, 1645 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₃₀N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 436.2231; Encontrado: 436.2229

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-(Acetil-alil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *sin*-(+)-26h, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-(Acetil-alil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *anti*-(+)-26h

Método A. A partir de 66 mg (0.23 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2b** se aisló el producto **26h** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 42 mg (37%) del compuesto *sin*-(+)-**26h** y 22 mg (20%) del compuesto *anti*-(+)-**26h**.



Isómero *sin*-(+)-**26h** (M, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 137-138 °C.

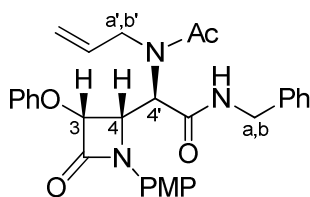
[α]_D = + 28.5 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN 1.60 (3H, s, MeCO), 3.56 (1H, dd, ²J=17.0 Hz, ³J=6.3 Hz, Ha'), 3.80 (3H, s, MeO), 3.94-4.02 (1H, m, Hb'), 4.20 (1H, dd, ²J=14.6 Hz, ³J=5.3 Hz, Ha), 4.30 (1H, dd, ²J=14.6 Hz, ³J=6.0 Hz, Hb), 5.09-5.18 (2H, m, =CH₂), 5.27 (1H, dd, ³J=9.4 Hz, ³J=5.1 Hz, H4), 5.34 (1H, d, ³J=9.9 Hz, H4'), 5.49 (1H, d, ³J=4.8 Hz, H3), 5.52-5.65 (1H, m, =CH), 6.26 (1H, t, ³J=5.5 Hz, NH), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.01-7.05 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.14-7.17 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.24 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.25-7.31 (5H, m, 5 CH_{Ar}).

¹³C-RMN 21.4 (MeCO), 43.5 (CH₂NH), 49.8 (CH₂N), 55.5 (MeO), 55.7 (C4), 57.1 (75 MHz, (C4'), 80.8 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 116.4 (2 CH_{Ar} PhO), 118.0 (=CH₂), 122.1 (2 CH_{Ar} PMP), 122.6 (CH_{Ar} PhO), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 128.0 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.9 (C_{Ar} PMP), 129.5 (2 CH_{Ar} PhO), 132.6 (=CH), 137.4 (C_{Ar} Ph), 157.5, 157.7 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} PhO), 163.8 (NC=O), 167.6 (NC=O), 172.2 (NC=O).

IR (KBr) 3324 (NH), 1756, 1641 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₂N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 514.2336; Encontrado: 514.2317



Isómero **anti-(+)-26h** (**m**, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 158-159 °C.

$[\alpha]_D = +95.5$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.94 (3H, s, MeCO), 3.79 (3H, s, MeO), 3.95-4.01 (1H, m, Ha'), 4.00 (1H, dd, ²J=14.7 Hz, ³J=4.9 Hz, Ha), 4.10-4.22 (1H, m, Hb'), 4.19 (1H, dd, ²J=15.0 Hz, ³J=6.6 Hz, Hb), 5.10-5.18 (2H, m, =CH₂), 5.23 (1H, d, ³J=9.8 Hz, H4'), 5.30 (1H, dd, ³J=9.9 Hz, ³J=4.4 Hz, H4), 5.44 (1H, d, ³J=4.5 Hz, H3), 5.64-5.77 (1H, m, =CH), 6.84-6.89 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.02-7.06 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.19-7.22 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.30 (1H, t, ³J=8.0 Hz, CH_{Ar}), 7.39 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

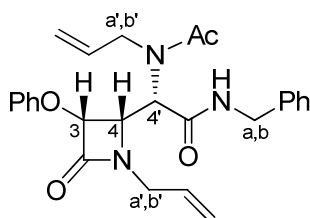
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 21.8 (MeCO), 43.4 (CH₂NH), 50.0 (CH₂N), 55.4 (MeO), 56.1 (C4), 58.5 (C4'), 80.1 (C3), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 115.3 (2 CH_{Ar} PhO), 117.3 (=CH₂), 121.5 (2 CH_{Ar} PMP), 122.3 (CH_{Ar} PhO), 127.3 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (C_{Ar} PMP), 129.6 (2 CH_{Ar} PhO), 133.6 (=CH), 137.1 (C_{Ar} Ph), 157.2, 157.3 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} PhO), 164.4 (NC=O), 168.6 (NC=O), 172.2 (NC=O).

IR (KBr) 3286 (NH), 1757, 1642 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₂N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 514.2336; Encontrado: 514.2355

(-)-(3R,4S)-4-[(S)-1-(Acetil-alil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-1-alil-3-fenoxi-2-azetidinona, *sin*-(-)-26i, y (+)-(3R,4S)-4-[(R)-1-(Acetil-alil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-1-alil-3-fenoxi-2-azetidinona, *anti*-(+)-26i

Método A. A partir de 68 mg (0.30 mmol) de aldehído β-lactámico (-)-**2d** se aisló el producto **26i** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 77:23. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 71 mg (53%) del compuesto *sin*-(-)-**26i** y 21 mg (16%) del compuesto *anti*-(+)-**26i**.



Isómero ***sin*-(-)-26i** (**M**, más polar).

Aceite incoloro.

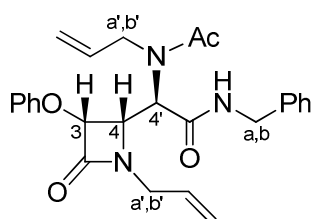
$[\alpha]_D = -38.9$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 2.14 (3H, s, MeCO), 3.60 (1H, dd, ²J=16.2 Hz, ³J=6.4 Hz, Ha'), 3.94 (1H, dd, ²J=17.1 Hz, ³J=6.8 Hz, Ha'), 4.06-4.15 (2H, m, 2 Hb'), 4.19 (1H, dd, ²J=14.7 Hz, ³J=5.6 Hz, Ha), 4.29 (1H, dd, ²J=14.6 Hz, ³J=6.1 Hz, Hb), 4.69 (1H, dd, ³J=10.0 Hz, ³J=5.1 Hz, H4), 5.13-5.26 (4H, m, 2 =CH₂), 5.38 (1H, d, ³J=4.9 Hz, H3), 5.53 (1H, d, ³J=10.0 Hz, H4'), 5.57-5.81 (2H, m, 2 =CH), 6.50 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH), 6.95-7.03 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.15-7.18 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.22-7.28 (5H, m, 5 CH_{Ar}).

¹³C-RMN 22.1 (MeCO), 43.3, 43.7 (CH₂NH, CH₂N1), 48.4 (CH₂N), 55.1 (C4), 56.2 (75 MHz, (C4'), 81.4 (C3), 116.2 (2 CH_{Ar} PhO), 117.9 (2 =CH₂), 122.4 (CH_{Ar} PhO), CDCl₃, 25°C) 127.4 (CH_{Ar} Ph), 128.0 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.3 (2 CH_{Ar} PhO), 131.9 (=CH), 132.8 (=CH), 137.4 (C_{Ar} Ph), 157.5 (C_{Ar} PhO), 166.2 (NC=O), 168.1 (NC=O), 172.5 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3314 (NH), 1759, 1644 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₆H₃₀N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 448.2231; Encontrado: 448.2252



Isómero ***anti*-(+)-26i** (m, menos polar).

Aceite incoloro.

[α]_D = + 50.7 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN 1.89 (3H, s, MeCO), 3.61 (1H, dd, ²J=15.6 Hz, ³J=6.1 Hz, Ha'), 3.81-4.05 (300 MHz, (3H, m, Ha', 2 Hb'), 4.34 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.9 Hz, Ha), 4.39 (1H, dd, CDCl₃, 25°C) ²J=14.8 Hz, ³J=6.0 Hz, Hb), 4.68 (1H, dd, ³J=10.1 Hz, ³J=4.7 Hz, H4), 5.09 (1H, d, ³J=10.4 Hz, H4'), 5.13-5.32 (4H, m, 2 =CH₂), 5.28 (1H, d, ³J=4.7 Hz, H3), 5.54-5.83 (2H, m, 2 =CH), 6.95-7.05 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.13 (1H, t, ³J=6.0 Hz, NH), 7.23-7.35 (7H, m, 7 CH_{Ar}).

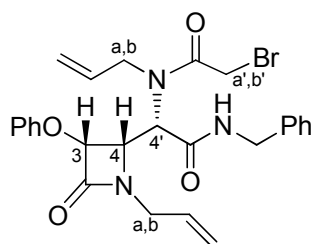
¹³C-RMN 21.5 (MeCO), 43.5, 43.8 (CH₂NH, CH₂N1), 49.3 (CH₂N), 55.6 (C4), 58.1 (75 MHz, (C4'), 80.5 (C3), 115.2 (2 CH_{Ar} PhO), 117.5 (=CH₂), 118.3 (=CH₂), 122.2 (CDCl₃, 25°C) (CH_{Ar} PhO), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 129.6 (2 CH_{Ar} PhO), 131.6 (=CH), 133.1 (=CH), 137.6 (C_{Ar} Ph), 157.2 (C_{Ar} PhO), 166.0 (NC=O), 169.3 (NC=O), 172.4 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3338 (NH), 1761, 1654 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₆H₃₀N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 448.2231; Encontrado: 448.2225

(-)-(3R,4S)-1-Alil-4-[(S)-1-(alil-bromoacetil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidina, *sin*-(+)-26j, y (+)-(3R,4S)-1-Alil-4-[(R)-1-(alil-bromoacetil-amino)-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidina, *anti*-(+)-26j

Método A. A partir de 78 mg (0.34 mmol) de aldehído β-lactámico (-)-2d se aisló el producto 26j como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 68:32. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 103 mg (58%) del compuesto *sin*-(+)-26j y 49 mg (28%) del compuesto *anti*-(+)-26j.



Isómero **sin(-)-26j (M)**, más polar.

Aceite incoloro.

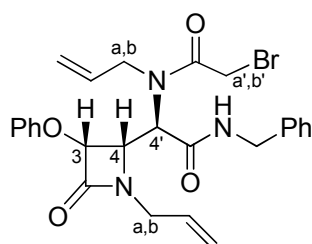
$[\alpha]_D = -39.0$ (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.64 (1H, dd, ²J=16.2 Hz, ³J=6.7 Hz, Ha), 3.85 (1H, d, ²J=11.0 Hz, Ha'), 3.99 (1H, d, ²J=10.8 Hz, Hb'), 4.04-4.26 (5H, m, CH₂NH, Ha, 2 Hb), 4.73 (1H, dd, ³J=9.9 Hz, ³J=4.9 Hz, H4), 5.11-5.31 (4H, m, 2 =CH₂), 5.40 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 5.42 (1H, d, ³J=10.2 Hz, H4'), 5.62-5.85 (2H, m, 2 =CH), 6.37 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH), 6.92-7.07 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.15-7.18 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.23-7.28 (5H, m, 5 CH_{Ar}).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 26.2 (CH₂Br), 43.5, 43.6 (CH₂NH, CH₂N1), 48.3 (CH₂N), 54.6 (C4), 57.5 (C4'), 81.4 (C3), 116.2 (2 CH_{Ar} PhO), 118.27 (=CH₂), 118.35 (=CH₂), 122.6 (CH_{Ar} PhO), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 128.1 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 129.4 (2 CH_{Ar} PhO), 131.8 (=CH), 132.8 (=CH), 137.2 (C_{Ar} Ph), 157.4 (C_{Ar} PhO), 166.1 (NC=O), 167.4 (NC=O), 168.7 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3323 (NH), 1760, 1660 (3 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₆H₂₉BrN₃O₄⁺
Calculado: 526.1336; Encontrado: 526.1357



Isómero **anti-(+)-26j (m)**, menos polar.

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +105.3$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.58-3.65 (1H, m, Ha'), 3.64 (1H, d, ²J=11.0 Hz, Ha''), 3.71 (1H, d, ²J=11.1 Hz, Hb''), 3.87-4.16 (3H, m, Ha', 2 Hb'), 4.36 (1H, dd, ²J=14.9 Hz, ³J=6.0 Hz, Ha), 4.44 (1H, dd, ²J=14.7 Hz, ³J=6.1 Hz, Hb), 4.61 (1H, dd, ³J=9.9 Hz, ³J=4.8 Hz, H4), 5.12-5.32 (4H, m, 2 =CH₂), 5.26 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 5.29 (1H, d, ³J=10.4 Hz, H4'), 5.62-5.91 (2H, m, 2 =CH), 6.95-7.12 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.24-7.35 (7H, m, 7 CH_{Ar}).

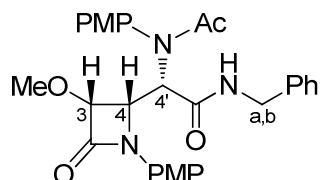
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 26.1 (CH₂Br), 43.6, 43.8 (CH₂NH, CH₂N1), 48.8 (CH₂N), 55.4 (C4), 58.0 (C4'), 80.6 (C3), 115.4 (2 CH_{Ar} PhO), 117.9 (=CH₂), 118.4 (=CH₂), 122.3 (CH_{Ar} PhO), 127.6 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.6 (2 CH_{Ar} PhO), 131.6 (=CH), 132.9 (=CH), 137.4 (C_{Ar} Ph), 157.0 (C_{Ar} PhO), 166.0 (NC=O), 168.2 (NC=O), 168.3 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3321 (NH), 1759, 1652 (3 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₆H₂₉BrN₃O₄⁺
Calculado: 526.1336; Encontrado: 526.1356

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-[Acetil-(*p*-metoxifenil)-amino]-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-26k, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-[Acetil-(*p*-metoxifenil)-amino]-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-26k

Método A. A partir de 76 mg (0.32 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-2a se aisló el producto **26k** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 58 mg (34%) del compuesto *sin*-(+)-**26k** y 38 mg (23%) del compuesto *anti*-(+)-**26k**.



Isómero ***sin*-(+)-26k (M, menos polar).**

Aceite poco coloreado.

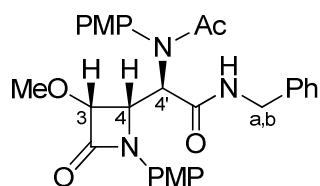
$[\alpha]_D = +35.4$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN 1.81 (3H, s, MeCO), 3.71 (3H, s, MeO-C3), 3.76 (3H, s, MeO), 3.87 (3H, s, MeO), 3.98 (1H, dd, ²J=14.6 Hz, ³J=6.1 Hz, Ha), 4.13 (1H, dd, ²J=14.6 Hz, ³J=5.1 Hz, Hb), 4.34 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 4.39 (1H, dd, ³J=9.8 Hz, ³J=5.1 Hz, H4), 5.21 (1H, d, ³J=9.8 Hz, H4'), 6.50 (1H, t, ³J=5.5 Hz, NH), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.83-6.86 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 6.94 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.19-7.23 (5H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 3 CH_{Ar} Ph), 7.22 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 22.7 (MeCO), 43.6 (CH₂NH), 55.3 (MeO), 55.4 (MeO), 56.1 (C4), 58.1 (C4'), 58.8 (MeO-C3), 82.6 (C3), 113.8 (2 CH_{Ar} PMP), 114.5 (2 CH_{Ar} PMP), 121.2 (2 CH_{Ar} PMP), 127.2 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.4 (2 CH_{Ar} PMP, 2 CH_{Ar} Ph), 128.9 (C_{Ar} PMP), 132.1 (C_{Ar} PMP), 137.1 (C_{Ar} Ph), 157.0 (C_{Ar} PMP), 159.6 (C_{Ar} PMP), 165.0 (NC=O), 169.2 (NC=O), 171.5 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3301 (NH), 1751, 1654 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₉H₃₂N₃O₆⁺
(ESI) Calculado: 518.2286; Encontrado: 518.2293



Isómero ***anti*-(+)-26k (m, más polar).**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +29.1$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN 1.61 (3H, s, MeCO), 3.50 (3H, s, MeO-C3), 3.76 (3H, s, MeO), 3.82 (3H, s, MeO), 4.51 (2H, d, ³J=5.7 Hz, CH₂NH), 4.68 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 4.95 (1H, d, ³J=9.2 Hz, H4'), 5.12 (1H, dd, ³J=9.3 Hz, ³J=5.2 Hz, H4), 6.51 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.67-6.71 (1H, m, NH), 6.69 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.19-7.38 (7H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 5 CH_{Ar} Ph).

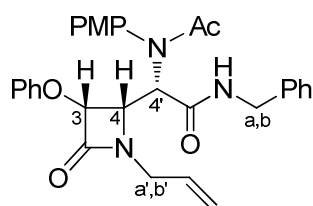
^{13}C -RMN 23.1 (MeCO), 43.5 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 55.5 (MeO, C₄), 56.8 (C_{4'}), 60.0 (75 MHz, MeO-C₃), 83.6 (C₃), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 123.7 (2 CH_{Ar} PMP), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} PMP), 129.1 (2 C_{Ar} PMP), 138.1 (C_{Ar} Ph), 158.0 (C_{Ar} PMP), 159.0 (C_{Ar} PMP), 166.0 (NC=O), 168.2 (NC=O), 173.0 (NC=O).
CDCl₃, 25°C)

IR (CHCl₃) 3366 (NH), 1751, 1660 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₉H₃₂N₃O₆⁺
(ESI) Calculado: 518.2286; Encontrado: 518.2295

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-[Acetil-(*p*-metoxifenil)-amino]-2-bencilamino-2-oxoetil]-1-alil-3-fenoxi-2-azetidiona, *sin*-(+)-26l**, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-[Acetil-(*p*-metoxifenil)-amino]-2-bencilamino-2-oxoetil]-1-alil-3-fenoxi-2-azetidiona, *anti*-(+)-**26l****

Método A. A partir de 112 mg (0.48 mmol) de aldehído β -lactámico (–)-**2d** se aisló el producto **26l** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 70:30. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 80 mg (46%) del compuesto *sin*-(+)-**26l** y 34 mg (19%) del compuesto *anti*-(+)-**26l**.



Isómero *sin*-(+)-**26l** (**M**, más polar).

Aceite coloreado.

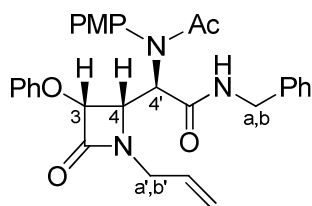
[α]_D = + 36.7 (*c* 1.7, CHCl₃).

^1H -RMN 1.86 (3H, s, MeCO), 3.81 (1H, ddt, ²*J*=16.5 Hz, ³*J*=5.4 Hz, ⁴*J*=1.5 Hz, Ha'), 3.82 (3H, s, MeO), 3.96 (1H, ddt, ²*J*=16.7 Hz, ³*J*=5.3 Hz, ⁴*J*=1.5 Hz, Hb'), 4.32 (1H, dd, ²*J*=14.7 Hz, ³*J*=5.9 Hz, Ha), 4.41 (1H, dd, ²*J*=14.5 Hz, ³*J*=5.8 Hz, Hb), 4.46 (1H, dd, ³*J*=8.9 Hz, ³*J*=5.0 Hz, H₄), 5.19-5.26 (2H, m, =CH₂), 5.31 (1H, d, ³*J*=4.4 Hz, H₃), 5.71 (1H, d, ³*J*=8.9 Hz, H_{4'}), 5.76-5.89 (1H, m, =CH), 6.74 (1H, t, ³*J*=5.9 Hz, NH), 6.84 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 6.97-7.02 (5H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 3 CH_{Ar}), 7.21-7.33 (7H, m, 7 CH_{Ar}).
CDCl₃, 25°C)

^{13}C -RMN 23.1 (MeCO), 43.3, 43.5 (CH₂NH, CH₂N), 55.4 (MeO), 56.4 (C₄), 58.9 (C_{4'}), 81.9 (C₃), 114.7 (2 CH_{Ar} PMP), 116.2 (2 CH_{Ar} PhO), 117.5 (=CH₂), 122.3 (CH_{Ar} PhO), 127.4 (CH_{Ar} Ph), 128.1 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.3 (2 CH_{Ar} PhO), 130.0 (2 CH_{Ar} PMP), 131.7 (C_{Ar} PMP), 132.2 (=CH), 137.8 (C_{Ar} Ph), 157.6 (C_{Ar} PhO), 159.5 (C_{Ar} PMP), 166.5 (NC=O), 168.2 (NC=O), 172.7 (NC=O).
CDCl₃, 25°C)

IR (CHCl₃) 3336 (NH), 1758, 1653 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₂N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 514.2336; Encontrado: 514.2339



Isómero ***anti-(+)-26l*** (**m**, menos polar).

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +50.7$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.84 (3H, s, MeCO), 3.63 (1H, ddt, ²J=15.6 Hz, ³J=5.6 Hz, ⁴J=1.4 Hz, Ha'), 3.78 (3H, s, MeO), 3.84 (1H, ddt, ²J=15.6 Hz, ³J=6.2 Hz, ⁴J=1.2 Hz, Hb'), 4.00 (1H, dd, ³J=10.4 Hz, ³J=4.8 Hz, H4), 4.44 (1H, dd, ²J=14.4 Hz, ³J=5.6 Hz, Ha), 4.51 (1H, dd, ²J=14.6 Hz, ³J=6.0 Hz, Hb), 5.05-5.17 (2H, m, =CH₂), 5.11 (1H, d, ³J=4.8 Hz, H3), 5.62 (1H, d, ³J=10.8 Hz, H4'), 5.63-5.76 (1H, m, =CH), 6.79 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 6.83 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 7.05 (1H, t, ³J=7.3 Hz, CH_{Ar}), 7.12-7.15 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.29-7.40 (7H, m, 7 CH_{Ar}).

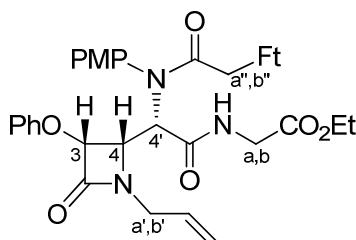
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 22.5 (MeCO), 43.6, 43.9 (CH₂NH, CH₂N), 55.4 (MeO), 55.6 (C4), 57.1 (C4'), 80.5 (C3), 114.9 (2 CH_{Ar} PMP), 115.7 (2 CH_{Ar} PhO), 117.8 (=CH₂), 122.3 (CH_{Ar} PhO), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.7 (2 CH_{Ar} PhO), 129.9 (2 CH_{Ar} PMP), 131.3 (C_{Ar} PMP), 131.9 (=CH), 137.9 (C_{Ar} Ph), 157.3 (C_{Ar} PhO), 159.7 (C_{Ar} PMP), 165.9 (NC=O), 169.4 (NC=O), 171.9 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3345 (NH), 1760, 1676, 1651 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₀H₃₂N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 514.2336; Encontrado: 514.2358

(+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-{(S)-2-(etoxicarbonilmetil)amino-1-[ftalimidilacetil-(*p*-metoxifenil)-amino]-2-oxoetil}-3-fenoxi-2-azetidinona, *sin*-(+)-26m, y (+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-{(R)-2-(etoxicarbonilmetil)amino-1-[ftalimidilacetil-(*p*-metoxifenil)-amino]-2-oxoetil}-3-fenoxi-2-azetidinona, *anti*-(+)-26m

Método A. A partir de 76 mg (0.33 mmol) de aldehído β-lactámico (–)-**2d** se aisló el producto **26m** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 70:30. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 103 mg (48%) del compuesto *sin*-(+)-**26m** y 44 mg (20%) del compuesto *anti*-(+)-**26m**.



Isómero ***sin-(+)-26m*** (**M**, más polar).

Aceite coloreado.

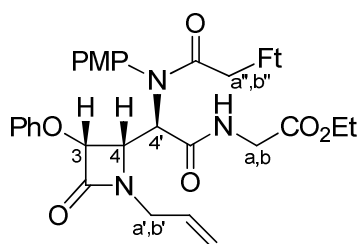
$[\alpha]_D = +26.4$ (c 0.7, CHCl₃).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.30 (3H, t, $^3J=7.2$ Hz, MeCH_2), 3.75-3.82 (2H, m, Ha, Ha'), 3.84 (3H, s, MeO), 4.03-4.14 (2H, m, Hb, Hb'), 4.13 (1H, d, $^2J=17.1$ Hz, Ha''), 4.22 (1H, d, $^2J=17.2$ Hz, Hb''), 4.24 (2H, q, $^3J=7.2$ Hz, CH_2Me), 4.59 (1H, dd, $^3J=8.6$ Hz, $^3J=5.0$ Hz, H4), 5.31-5.37 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 5.32 (1H, d, $^3J=5.1$ Hz, H3), 5.64 (1H, d, $^3J=8.6$ Hz, H4'), 5.84-5.97 (1H, m, $=\text{CH}$), 6.76 (1H, t, $^3J=5.6$ Hz, NH), 6.96-7.02 (5H, m, 3 CH_{Ar} PhO, 2 CH_{Ar} PMP), 7.21-7.24 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.44 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.74 (2H, AABB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.87 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 14.1 (MeCH_2), 40.3 (CH_2Ft), 40.9 (CH_2NH), 43.4 (CH_2N), 55.5 (MeO), 56.0 (C4), 59.8 (C4'), 61.4 (CH_2Me), 81.4 (C3), 115.2 (2 CH_{Ar} PMP), 115.9 (2 CH_{Ar} PhO), 118.0 ($=\text{CH}_2$), 122.3 (CH_{Ar} PhO), 123.5 (2 CH_{Ar} Ft), 129.3 (2 CH_{Ar} PhO), 129.8 (C_{Ar} PMP), 130.4 (2 CH_{Ar} PMP), 132.0 (2 C_{Ar} Ft), 132.1 ($=\text{CH}$), 134.1 (2 CH_{Ar} Ft), 157.3 (C_{Ar} PhO), 160.1 (C_{Ar} PMP), 166.4 (C=O), 167.7 (2 NC=O Ft), 167.8 (C=O), 168.3 (C=O), 169.3 (C=O).

IR (CHCl_3) 3340 (NH), 1759, 1718, 1669 (5 NC=O, OC=O).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$
Calculado: 677.2218; Encontrado: 677.2237



Isómero **anti-(+)-26m** (m, menos polar).

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +134.7$ (c 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 1.32 (3H, t, $^3J=7.1$ Hz, MeCH_2), 3.68 (1H, ddt, $^2J=15.6$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, $^4J=1.3$ Hz, Ha'), 3.82 (3H, s, MeO), 3.86-3.93 (1H, m, Hb'), 3.91 (1H, dd, $^3J=17.8$ Hz, $^3J=5.5$ Hz, Ha), 4.04 (1H, dd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=4.8$ Hz, H4), 4.06 (1H, d, $^2J=16.8$ Hz, Ha''), 4.16 (1H, dd, $^2J=17.8$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, Hb), 4.27 (2H, q, $^3J=7.2$ Hz, CH_2Me), 4.31 (1H, d, $^2J=16.8$ Hz, Hb''), 5.07-5.18 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 5.15 (1H, d, $^3J=5.0$ Hz, H3), 5.59 (1H, d, $^3J=10.2$ Hz, H4'), 5.65-5.78 (1H, m, $=\text{CH}$), 6.82-7.04 (4H, m, 4 CH_{Ar} PMP), 7.11 (1H, tt, $^3J=7.1$ Hz, $^3J=1.2$ Hz, CH_{Ar}), 7.20 (1H, t, $^3J=6.1$ Hz, NH), 7.35-7.38 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.41-7.47 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.75 (2H, AABB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.93 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 14.2 (MeCH_2), 40.0 (CH_2Ft), 41.3 (CH_2NH), 43.8 (CH_2N), 54.9 (C4), 55.5 (MeO), 57.5 (C4'), 61.5 (CH_2Me), 80.6 (C3), 115.3 (2 CH_{Ar} PMP), 116.1 (2 CH_{Ar} PhO), 117.9 ($=\text{CH}_2$), 122.4 (CH_{Ar} PhO), 123.5 (2 CH_{Ar} Ft), 129.0 (C_{Ar} PMP), 129.8 (2 CH_{Ar} PhO), 130.8 (2 CH_{Ar} PMP), 131.8 ($=\text{CH}$), 132.1 (2 C_{Ar} Ft), 134.0 (2 CH_{Ar} Ft), 157.3 (C_{Ar} PhO), 160.2 (C_{Ar} PMP), 166.0 (C=O), 167.6 (2 NC=O Ft), 167.7 (C=O), 169.0 (C=O), 169.6 (C=O).

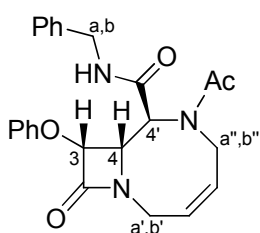
IR (CHCl_3) 3364 (NH), 1760, 1721, 1682 (5 NC=O, OC=O).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_9^+$
Calculado: 655.2399; Encontrado: 655.2410

IV.3.13. Síntesis de β -lactamas bicíclicas **27** por reacción de metátesis de cierre de anillo

Sobre una disolución, protegida de la luz y en atmósfera de argón, de aducto Ugi **26i** (1 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se añadió una cantidad catalítica de $\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (0.05 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

β -Lactama bicíclica (–)-**27a**



A partir de 46 mg (0.10 mmol) del aducto Ugi *sin*-(–)-**26i**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:4), se obtuvieron 32 mg (75%) del compuesto (–)-**27a** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -117.2$ (*c* 0.9, CHCl_3).

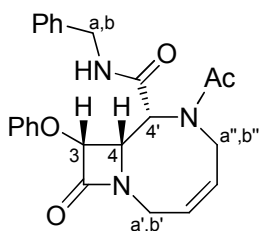
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) 2.15 (3H, s, MeCO), 3.78 (1H, d, $^2J=16.5$ Hz, Ha'), 4.09–4.25 (2H, m, Ha'', Hb'), 4.18 (1H, dd, $^2J=14.6$ Hz, $^3J=5.2$ Hz, Ha), 4.35 (1H, dd, $^2J=14.6$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, Hb), 4.36–4.44 (1H, m, Hb''), 4.66 (1H, dd, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=4.7$ Hz, H4), 5.27 (1H, d, $^3J=4.7$ Hz, H3), 5.58 (1H, d, $^3J=10.6$ Hz, H4'), 5.74–5.88 (2H, m, 2 =CH), 6.66 (1H, s_{ancho}, NH), 6.93–6.96 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.01 (1H, tt, $^3J=7.4$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, CH_{Ar}), 7.09–7.12 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.23–7.28 (5H, m, 5 CH_{Ar}).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) 21.5 (MeCO), 36.1 (CH₂N1), 43.2 (CH₂NH), 46.5 (CH₂N), 53.9 (C4), 55.6 (C4'), 79.7 (C3), 115.9 (2 CH_{Ar} PhO), 121.2 (=CH), 122.5 (CH_{Ar} PhO), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.4 (2 CH_{Ar} PhO), 130.9 (=CH), 137.5 (C_{Ar} Ph), 157.3 (C_{Ar} PhO), 164.2 (NC=O), 167.7 (NC=O), 171.9 (NC=O).

IR (CHCl_3) 3330 (NH), 1756, 1652 (3 NC=O).

HRMS (ESI) $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4^+$
Calculado: 418.1772; Encontrado: 418.1775

β -Lactama bicíclica (+)-**27b**



A partir de 49 mg (0.11 mmol) del aducto Ugi *anti*-(+)-**26i**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:4), se obtuvieron 23 mg (50%) del compuesto (+)-**27b** como un aceite incoloro.

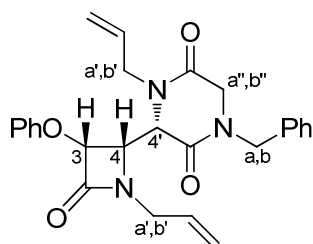
$[\alpha]_D = +110.7$ (*c* 0.6, CHCl_3).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	2.24 (3H, s, MeCO), 3.53 (1H, dd, ² J=15.6 Hz, ³ J=6.3 Hz, Ha'), 4.04 (1H, dd, ³ J=5.1 Hz, ³ J=1.5 Hz, H4), 4.22 (2H, d, ³ J=7.6 Hz, CH ₂ N1), 4.26 (1H, dd, ² J=14.8 Hz, ³ J=5.3 Hz, Ha), 4.54 (1H, dd, ² J=14.7 Hz, ³ J=6.4 Hz, Hb), 4.67 (1H, dd, ² J=15.8 Hz, ³ J=10.4 Hz, Hb'), 5.16 (1H, d, ³ J=5.3 Hz, H3), 5.50 (1H, s, H4'), 5.97 (1H, dt, ³ J=9.8 Hz, ³ J=8.0 Hz, =CH), 6.20 (1H, td, ³ J=10.2 Hz, ³ J=6.5 Hz, =CH), 6.46 (1H, t, ³ J=5.1 Hz, NH), 6.89-6.92 (2H, m, 2 CH _{Ar}), 7.01 (1H, t, ³ J=7.4 Hz, CH _{Ar}), 7.21-7.27 (7H, m, 7 CH _{Ar}).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	21.4 (MeCO), 37.1 (CH ₂ N1), 41.6 (CH ₂ N), 43.4 (CH ₂ NH), 52.7 (C4'), 58.9 (C4), 78.6 (C3), 115.7 (2 CH _{Ar} PhO), 122.6 (CH _{Ar} PhO), 126.9 (=CH), 127.4 (CH _{Ar} Ph), 127.9 (2 CH _{Ar} Ph), 128.6 (2 CH _{Ar} Ph), 129.6 (2 CH _{Ar} PhO), 131.7 (=CH), 137.7 (C _{Ar} Ph), 157.0 (C _{Ar} PhO), 163.8 (NC=O), 167.1 (NC=O), 170.6 (NC=O).
IR (CHCl ₃)	3311 (NH), 1756, 1675, 1634 (3 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₄ H ₂₆ N ₃ O ₄ ⁺ Calculado: 420.1918; Encontrado: 420.1931

IV.3.14. Síntesis de híbridos β-lactama-dicetopiperazina 28

Sobre una disolución del aducto Ugi **26d** y **26j** (1 mmol) en THF anhidro (10 mL), en atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (1.1 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se añadió agua (5 mL) y se eliminó el THF por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). El conjunto de extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*S*)-1-alil-4-bencil-3,6-dioxo-2-piperazinil]-3-fenoxy-2-azetidinona, *sin*-(+)-**28a**



A partir de 51 mg (0.10 mmol) del aducto Ugi *sin*-(-)-**26j**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:2), se obtuvieron 24 mg (55%) del compuesto *sin*-(+)-**28a** como un aceite incoloro.

[α]_D = + 64.6 (c 0.7, CHCl₃).

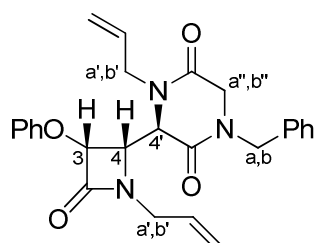
¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.66-3.74 (2H, m, 2 Ha'), 3.81 (1H, d, ² J=17.6 Hz, Ha''), 3.93 (1H, d, ² J=17.6 Hz, Hb''), 4.35 (1H, d, ² J=14.5 Hz, Ha), 4.36 (1H, t, ³ J=4.7 Hz, H4), 4.37-4.44 (1H, m, Hb'), 4.55-4.62 (1H, m, Hb'), 4.59 (1H, d, ³ J=4.5 Hz, H4'), 4.80 (1H, d, ² J=14.3 Hz, Hb), 5.21-5.30 (4H, m, 2 =CH ₂), 5.22 (1H, d, ³ J=4.5 Hz, H3), 5.70-5.85 (2H, m, 2 =CH), 7.00-7.08 (3H, m, 3 CH _{Ar} PhO), 7.23-7.30 (7H, m, 5 CH _{Ar} Ph, 2 CH _{Ar} PhO).
--	--

¹³C-RMN 43.8 (CH₂N), 47.4 (CH₂N), 49.4 (CH₂N), 49.5 (CH₂N), 56.0 (C4), 56.7 (C4'), (75 MHz, 81.8 (C3), 116.7 (2 CH_{Ar} PhO), 119.5 (=CH₂), 120.3 (=CH₂), 123.2 (CH_{Ar} PhO), 128.1 (CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 129.7 (2 CH_{Ar} PhO), 130.7 (=CH), 131.2 (=CH), 134.5 (C_{Ar} Ph), 157.2 (C_{Ar} PhO), 163.1 (NC=O), 163.9 (NC=O), 165.3 (NC=O).
CDCl₃, 25°C)

IR (CHCl₃) 1762, 1664 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₆H₂₈N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 446.2074; Encontrado: 446.2063

(+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*R*)-1-alil-4-bencil-3,6-dioxo-2-piperazinil]-3-fenoxy-2-azetidinona, *anti*-(+)-28a



A partir de 35 mg (0.07 mmol) del aducto Ugi *anti*-(+)-**26j**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 19 mg (64%) del compuesto *anti*-(+)-**28a** como un aceite incoloro.

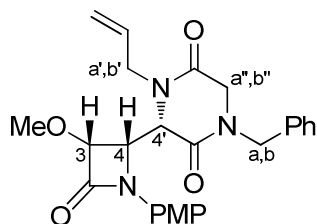
[α]_D = + 95.7 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN 3.45 (1H, dd, ²J=15.5 Hz, ³J=8.0 Hz, Ha'), 3.73 (1H, dd, ²J=15.8 Hz, ³J=6.6 Hz, Ha'), 3.85 (1H, d, ²J=17.4 Hz, Ha''), 3.98 (1H, d, ²J=17.4 Hz, Hb''), 4.17 (1H, d, ²J=14.5 Hz, Ha), 4.27-4.35 (1H, m, Hb'), 4.33 (1H, t, ³J=5.3 Hz, H4), 4.60-4.67 (1H, m, Hb'), 4.65 (1H, d, ³J=5.7 Hz, H4'), 4.79 (1H, d, ²J=14.3 Hz, Hb), 5.10-5.27 (4H, m, 2 =CH₂), 5.33 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3), 5.64-5.83 (2H, m, 2 =CH), 7.03-7.09 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.23-7.34 (7H, m, 5 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} PhO).
(300 MHz, CDCl₃, 25°C)

¹³C-RMN 43.6 (CH₂N), 47.6 (CH₂N), 49.4 (CH₂N), 49.9 (CH₂N), 57.7 (C4'), 59.2 (C4), (75 MHz, 81.0 (C3), 115.9 (2 CH_{Ar} PhO), 118.0 (=CH₂), 120.0 (=CH₂), 123.0 (CH_{Ar} PhO), 128.4 (CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (2 CH_{Ar} Ph), 129.8 (2 CH_{Ar} PhO), 130.5 (=CH), 131.7 (=CH), 134.6 (C_{Ar} Ph), 156.9 (C_{Ar} PhO), 163.8 (NC=O), 164.5 (NC=O), 165.3 (NC=O).
CDCl₃, 25°C)

IR (CHCl₃) 1755, 1692 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₆H₂₈N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 446.2074; Encontrado: 446.2095

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-Alil-4-bencil-3,6-dioxo-2-piperazinil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-28b

A partir de 53 mg (0.10 mmol) del aducto Ugi *sin*-(+)-**26d**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 19 mg (42%) del compuesto *sin*-(+)-**28b** como un aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +129.8$ (*c* 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.21 (1H, dd, ²*J*=15.4 Hz, ³*J*=8.0 Hz, Ha'), 3.34 (3H, s, MeO-C3), 3.75 (1H, d, ²*J*=17.0 Hz, Ha''), 3.82 (3H, s, MeO), 3.86 (1H, d, ²*J*=17.1 Hz, Hb''), 4.24 (1H, d, ²*J*=14.3 Hz, Ha), 4.46 (1H, d, ³*J*=17.2 Hz, =CH_{cis}H_{trans}), 4.58-4.64 (1H, m, Hb'), 4.64 (1H, d, ³*J*=5.6 Hz, H3), 4.76 (1H, d, ³*J*=2.6 Hz, H4'), 4.91 (1H, d, ²*J*=14.2 Hz, Hb), 4.92 (1H, dd, ³*J*=5.6 Hz, ³*J*=2.8 Hz, H4), 5.00 (1H, d, ³*J*=10.2 Hz, =CH_{cis}H_{trans}), 5.42-5.54 (1H, m, =CH), 6.95 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.25-7.36 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.39 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 47.5 (CH₂N), 49.7 (CH₂N), 50.0 (CH₂N), 55.5 (MeO), 55.8 (C4), 59.3 (MeO-C3), 59.9 (C4'), 82.8 (C3), 114.9 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 118.8 (=CH₂), 128.2 (CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 129.8 (C_{Ar} PMP), 131.1 (=CH), 134.8 (C_{Ar} Ph), 157.0 (C_{Ar} PMP), 163.3 (NC=O), 164.1 (NC=O), 164.5 (NC=O).

IR (CHCl₃) 1753, 1662 (3 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₂₈N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 450.2024; Encontrado: 450.2044

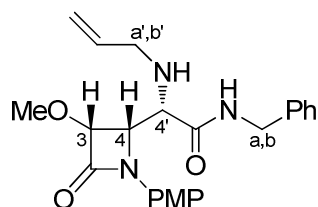
IV.3.15. Procedimientos generales de reacción de Ugi de tres componentes organocatalizada en 4-formil-β-lactamas 2

Método A. Sobre una disolución de aldehído β-lactámico **2** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió cantidad catalítica de ácido fenilfosfínico (0.1 mmol), la correspondiente amina (1.1 mmol) e isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución de aldehído β-lactámico (–)-**2f** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), en atmósfera de argón, se añadió clorhidrato de glicinato de metilo (1.1 mmol) y trietilamina (1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación durante 1 h. Entonces, se añadió cantidad catalítica de ácido fenilfosfínico (0.1 mmol) y *tert*-butilisonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación durante 14 h. Concluida la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-Alilamino-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-29a, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-Alilamino-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-29a

A partir de 50 mg (0.21 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-2a se aisló el producto 29a como una mezcla de isómeros *sin*/*anti* en proporción 61:39. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 53 mg (61%) del compuesto *sin*-(+)-29a y 34 mg (39%) del compuesto *anti*-(+)-29a.



Isómero ***sin*-(+)-29a (M, menos polar).**

Sólido blanco.

P.f. 94-95 °C.

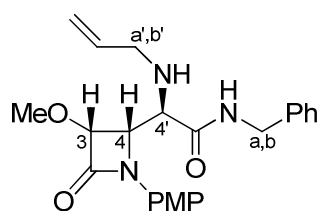
$[\alpha]_D = +66.0$ (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.20 (1H, dd, ²*J*=13.7 Hz, ³*J*=6.0 Hz, Ha'), 3.29 (1H, dd, ²*J*=13.8 Hz, ³*J*=6.4 Hz, Hb'), 3.40 (1H, s, H4'), 3.65 (3H, s, MeO-C3), 3.74 (3H, s, MeO), 4.19 (1H, dd, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=5.5 Hz, Ha), 4.47 (1H, dd, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=6.3 Hz, Hb), 4.68 (1H, d, ³*J*=5.3 Hz, H3), 5.00 (1H, dd, ³*J*=5.3 Hz, ³*J*=1.3 Hz, H4), 5.03-5.14 (2H, m, =CH₂), 5.68-5.81 (1H, m, =CH), 6.73 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.11-7.14 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.22-7.30 (5H, m, 3 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} PMP), 7.88 (1H, t, ³*J*=5.3 Hz, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 43.3 (CH₂NH), 51.5 (CH₂NH-C4'), 55.4 (MeO), 58.8 (C4), 59.2 (C4'), 59.9 (MeO-C3), 83.2 (C3), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 117.0 (=CH₂), 119.3 (2 CH_{Ar} PMP), 127.4 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 130.1 (C_{Ar} PMP), 135.7 (=CH), 137.6 (C_{Ar} Ph), 156.7 (C_{Ar} PMP), 164.8 (NC=O), 172.8 (NC=O).

IR (KBr) 3340 (2 NH), 1749, 1663 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₃H₂₈N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 410.2074; Encontrado: 410.2068



Isómero ***anti*-(+)-29a (m, más polar).**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +123.2$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 2.89 (1H, dd, ²*J*=13.9 Hz, ³*J*=7.0 Hz, Ha'), 3.24 (1H, dd, ²*J*=13.9 Hz, ³*J*=5.4 Hz, Hb'), 3.47 (3H, s, MeO-C3), 3.81 (3H, s, MeO), 3.90 (1H, d, ³*J*=3.6 Hz, H4'), 4.34 (1H, dd, ²*J*=15.0 Hz, ³*J*=5.3 Hz, Ha), 4.57 (1H, dd, ²*J*=14.9 Hz, ³*J*=6.7 Hz, Hb), 4.69 (1H, d, ³*J*=5.1 Hz, H3), 4.72-4.96 (2H, m, =CH₂), 5.11 (1H, dd, ³*J*=5.0 Hz, ³*J*=3.7 Hz, H4), 5.55-5.86 (1H, m, =CH), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.26-7.34 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.40 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 8.14 (1H, t, ³*J*=5.6 Hz, NH).

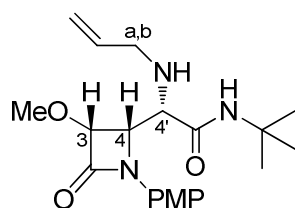
¹³C-RMN 43.0 (CH₂NH), 51.2 (CH₂NH-C4'), 55.4 (MeO), 57.0 (C4'), 58.6 (C4), 60.0 (MeO-C3), 83.8 (C3), 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 117.3 (=CH₂), 118.4 (2 CH_{Ar} PMP), 127.3 (CH_{Ar} Ph), 127.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 130.6 (C_{Ar} PMP), 135.9 (=CH), 138.3 (C_{Ar} Ph), 156.6 (C_{Ar} PMP), 164.4 (NC=O), 172.0 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3346 (2 NH), 1748, 1659 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₃H₂₈N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 410.2074; Encontrado: 410.2076

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-1-Alilamino-2-*tert*-butilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *sin*-(+)-29b**, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-1-Alilamino-2-*tert*-butilamino-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *anti*-(+)-**29b****

Método A. A partir de 60 mg (0.26 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **29b** como una mezcla de isómeros *sin*/*anti* en proporción 63:37. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:3), se obtuvieron 55 mg (58%) del compuesto *sin*-(+)-**29b** y 33 mg (34%) del compuesto *anti*-(+)-**29b**.



Isómero *sin*-(+)-**29b** (**M**, más polar).

Aceite incoloro.

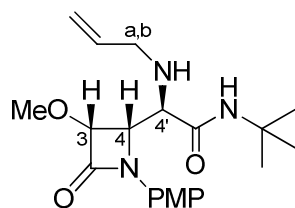
[α]_D = + 85.5 (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN 1.34 (9H, s, Me₃C), 2.88 (1H, dd, ²J=14.2 Hz, ³J=6.7 Hz, Ha), 3.23 (1H, ddt, ²J=14.1 Hz, ³J=5.4 Hz, ⁴J=1.5 Hz, Hb), 3.55 (3H, s, MeO-C3), 3.72 (1H, d, ³J=3.4 Hz, H4'), 3.79 (3H, s, MeO), 4.67 (1H, d, ³J=5.2 Hz, H3), 4.77-4.97 (2H, m, =CH₂), 5.02 (1H, dd, ³J=5.1 Hz, ³J=3.6 Hz, H4), 5.57-5.70 (1H, m, =CH), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.38 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.66 (1H, s_{ancho}, NH).

¹³C-RMN 28.6 (Me₃C), 50.6 (CMe₃), 51.3 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 57.6, 58.9 (C4, C4'), 60.1 (MeO-C3), 83.8 (C3), 114.5 (2 CH_{Ar} PMP), 116.8 (=CH₂), 118.4 (2 CH_{Ar} PMP), 130.7 (C_{Ar} PMP), 136.1 (=CH), 156.5 (C_{Ar} PMP), 164.4 (NC=O), 171.1 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3339 (2 NH), 1749, 1666 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₃₀N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 376.2231; Encontrado: 376.2244



Isómero *anti*-(+)-**29b** (**m**, menos polar).

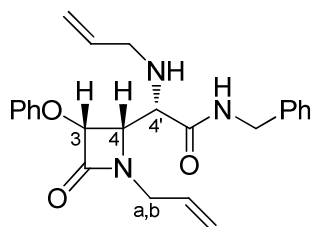
Aceite incoloro.

[α]_D = + 70.7 (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.29 (9H, s, Me ₃ C), 3.17 (1H, dd, ² J=14.3 Hz, ³ J=6.0 Hz, Ha), 3.20 (1H, s _{ancho} , H4'), 3.36 (1H, dd, ² J=14.0 Hz, ³ J=6.2 Hz, Hb), 3.65 (3H, s, MeO-C3), 3.78 (3H, s, MeO), 4.66 (1H, d, ³ J=5.2 Hz, H3), 4.98 (1H, d, ³ J=5.1 Hz, H4), 5.06-5.18 (2H, m, =CH ₂), 5.74-5.87 (1H, m, =CH), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.30 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.50 (1H, s _{ancho} , NH).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	28.4 (Me ₃ C), 50.6 (CMe ₃), 51.4 (CH ₂ NH), 55.5 (MeO), 58.7, 59.5 (C4, C4'), 59.9 (MeO-C3), 83.2 (C3), 114.3 (2 CH _{Ar} PMP), 116.7 (=CH ₂) 119.6 (2 CH _{Ar} PMP), 130.4 (C _{Ar} PMP), 136.0 (=CH), 156.8 (C _{Ar} PMP), 165.1 (NC=O), 171.6 (NC=O).
IR (CHCl ₃)	3332 (2 NH), 1750, 1668 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₀ H ₃₀ N ₃ O ₄ ⁺ Calculado: 376.2231; Encontrado: 376.2234

(+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*S*)-1-alilamino-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidinona, *sin*-(+)-29c, y (+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*R*)-1-alilamino-2-bencilamino-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidinona, *anti*-(+)-29c

A partir de 50 mg (0.22 mmol) de aldehído β-lactámico (–)-**2d** se aisló el producto **29c** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 72:28. Tras separación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/AcOEt 3:1), se obtuvieron 42 mg (48%) del compuesto *sin*-(+)-**29c** y 16 mg (18%) del compuesto *anti*-(+)-**29c**.



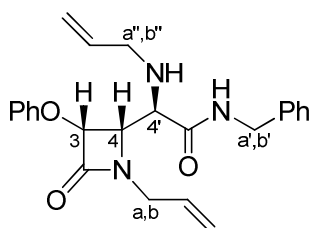
Isómero *sin*-(+)-**29c** (**M**, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 108-109 °C.

[α]_D = + 17.4 (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.25 (2H, d, ³ J=6.2 Hz, CH ₂ NH-C4'), 3.40 (1H, d, ³ J=2.9 Hz, H4'), 3.60 (1H, dd, ² J=15.4 Hz, ³ J=7.0 Hz, Ha), 4.07 (1H, ddt, ² J=15.4 Hz, ³ J=5.6 Hz, ⁴ J=1.4 Hz, Hb), 4.41 (2H, d, ³ J=6.0 Hz, CH ₂ NH), 4.54 (1H, dd, ³ J=4.9 Hz, ³ J=3.0 Hz, H4), 5.04-5.21 (4H, m, 2 =CH ₂), 5.30 (1H, d, ³ J=4.9 Hz, H3), 5.62-5.86 (2H, m, 2 =CH), 7.02-7.07 (3H, m, 3 CH _{Ar}), 7.24-7.37 (7H, m, 7 CH _{Ar}), 7.74 (1H, s _{ancho} , NH).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	43.4 (CH ₂ NH), 44.4 (CH ₂ N), 51.4 (CH ₂ NH-C4'), 59.0 (C4), 60.3 (C4'), 80.8 (C3), 115.4 (2 CH _{Ar} PhO), 117.1 (=CH ₂), 119.2 (=CH ₂), 122.6 (CH _{Ar} PhO), 127.6 (CH _{Ar} Ph), 127.8 (2 CH _{Ar} Ph), 128.7 (2 CH _{Ar} Ph), 129.7 (2 CH _{Ar} PhO), 130.7 (=CH), 135.5 (=CH), 137.7 (C _{Ar} Ph), 157.3 (C _{Ar} PhO), 165.6 (NC=O), 171.8 (NC=O).
IR (KBr)	3319 (2 NH), 1757, 1656 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₄ H ₂₈ N ₃ O ₃ ⁺ Calculado: 406.2125; Encontrado: 406.2106



Isómero **anti-(+)-29c** (m, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 125-126 °C.

$[\alpha]_D = +50.7$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.25 (1H, dd, ²J=13.9 Hz, ³J=6.2 Hz, Ha''), 3.38 (1H, dd, ²J=13.9 Hz, ³J=6.0 Hz, Hb''), 3.63 (1H, dd, ²J=15.2 Hz, ³J=7.4 Hz, Ha), 3.65 (1H, d, ³J=4.8 Hz, H4'), 4.11 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.6 Hz, Ha'), 4.25 (1H, ddt, ²J=15.4 Hz, ³J=5.4 Hz, ⁴J=1.4 Hz, Hb), 4.40 (1H, dd, ²J=14.2 Hz, ³J=6.3 Hz, Hb'), 4.61 (1H, t, ³J=4.9 Hz, H4), 5.10-5.32 (4H, m, 2 =CH₂), 5.33 (1H, d, ³J=4.9 Hz, H3), 5.71-5.87 (2H, m, 2 =CH), 7.00-7.07 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.16-7.19 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.27-7.32 (5H, m, 5 CH_{Ar}), 7.77 (1H, t, ³J=5.5 Hz, NH).

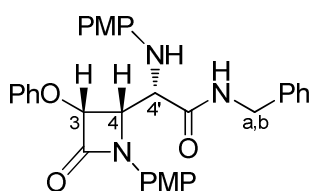
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 43.2 (CH₂NH), 43.7 (CH₂N), 51.7 (CH₂NH-C4'), 58.9 (C4), 59.9 (C4'), 81.1 (C3), 115.6 (2 CH_{Ar} PhO), 117.3 (=CH₂), 119.8 (=CH₂), 122.7 (CH_{Ar} PhO), 127.4 (CH_{Ar} Ph), 127.7 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.6 (2 CH_{Ar} PhO), 130.6 (=CH), 135.7 (=CH), 137.8 (C_{Ar} Ph), 157.2 (C_{Ar} PhO), 165.7 (NC=O), 171.0 (NC=O).

IR (KBr) 3332 (2 NH), 1755, 1658 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₈N₃O₃⁺
(ESI) Calculado: 406.2125; Encontrado: 406.2121

(+)-(3R,4S)-4-[(S)-2-Bencilamino-1-(p-metoxifenilamino)-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-29d, y (+)-(3R,4S)-4-[(R)-2-Bencilamino-1-(p-metoxifenilamino)-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona *anti*-(+)-29d

A partir de 53 mg (0.14 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2b** se aisló el producto **29d** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 70:30. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 50 mg (64%) del compuesto *sin*-(+)-**29d** y 21 mg (28%) del compuesto *anti*-(+)-**29d**.



Isómero ***sin*-(+)-29d** (M, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 141-143 °C.

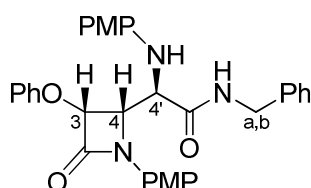
$[\alpha]_D = +82.7$ (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.65 (3H, s, MeO), 3.74 (3H, s, MeO), 4.20 (1H, dd, ²J=14.6 Hz, ³J=6.0 Hz, Ha), 4.34 (1H, dd, ²J=14.5 Hz, ³J=5.6 Hz, Hb), 4.72 (1H, d, ³J=3.4 Hz, H4'), 5.40 (1H, dd, ³J=4.8 Hz, ³J=3.5 Hz, H4), 5.51 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 6.47 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.51 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.69 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.02-7.14 (7H, m, 7 CH_{Ar}), 7.25-7.36 (5H, m, 2 CH_{Ar} PMP, 3 CH_{Ar}), 7.55 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH).

¹³C-RMN 43.4 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 55.6 (MeO), 58.2, 59.0 (C₄, C_{4'}), 81.1 (C₃), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 116.1 (2 CH_{Ar} PhO), 116.2 (2 CH_{Ar} PMP), 118.8 (2 CH_{Ar} PMP), 123.1 (CH_{Ar} PhO), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 129.6 (C_{Ar} PMP), 129.7 (2 CH_{Ar} PhO), 137.6 (C_{Ar} Ph), 140.1 (C_{Ar} PMP), 153.4 (C_{Ar} PMP), 156.6, 157.2 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} PhO), 162.2 (NC=O), 170.6 (NC=O).

IR (KBr) 3374 (2 NH), 1750, 1661 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₃₂N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 538.2336; Encontrado: 538.2311



Isómero ***anti*-(+)-29d** (m, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 150-151 °C.

[α]_D = + 66.2 (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN 3.75 (3H, s, MeO), 3.77 (3H, s, MeO), 4.08 (1H, s, H_{4'}), 4.36 (1H, dd, (300 MHz, CDCl₃, 25°C) ²J=14.9 Hz, ³J=5.7 Hz, Ha), 4.44 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=6.3 Hz, Hb), 5.43 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H₄), 5.53 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H₃), 6.57 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.65 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.74 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.77 (2H, d, ³J=8.8 Hz, 2 CH_{Ar}), 6.96 (1H, t, ³J=7.3 Hz, CH_{Ar}), 7.07-7.10 (2H, m, 2 CH_{Ar}), 7.19 (2H, t, ³J=8.0 Hz, 2 CH_{Ar}), 7.24-7.27 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.36 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.59 (1H, t, ³J=5.6 Hz, NH).

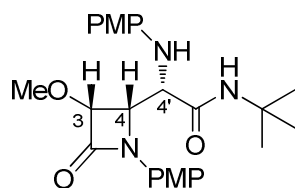
¹³C-RMN 43.6 (CH₂NH), 55.5 (MeO), 55.8 (MeO), 58.42, 58.44 (C₄, C_{4'}), 79.3 (C₃), (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 114.8 (2 CH_{Ar} PMP), 115.1 (2 CH_{Ar} PMP), 116.1 (2 CH_{Ar} PhO), 119.3 (2 CH_{Ar} PMP), 122.3 (CH_{Ar} PhO), 127.5 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.6 (2 CH_{Ar} Ph), 129.5 (2 CH_{Ar} PhO), 129.9 (C_{Ar} PMP), 137.4 (C_{Ar} Ph), 140.5 (C_{Ar} PMP), 153.7 (C_{Ar} PMP), 156.8, 157.1 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} PhO), 163.4 (NC=O), 172.1 (NC=O).

IR (KBr) 3350 (2 NH), 1754, 1664 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₃₂H₃₂N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 538.2336; Encontrado: 538.2317

(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-2-*terc*-Butilamino-1-(*p*-metoxifenilamino)-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-29e, y (3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-2-*terc*-Butilamino-1-(*p*-metoxifenilamino)-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-29e

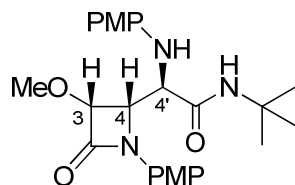
Método A. A partir de 50 mg (0.21 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-2a se aisló el producto 29e como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 64:36. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 70 mg (74%) de la mezcla inseparable de isómeros 29e, como un aceite coloreado.

Isómero ***sin*-29e (M)**.

¹H-RMN 1.36 (9H, s, Me₃C), 3.669 (3H, s, MeO), 3.671 (3H, s, MeO), 3.74 (3H, s, MeO), 4.44 (1H, d, ³J=2.6 Hz, H4'), 4.76 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3), 5.19 (1H, s_{ancho}, H4), 6.56-6.60 (2H, m, 2 CH_{Ar} PMP), 6.68 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.09 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.10-7.14 (2H, m, 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 28.6 (Me₃C), 51.0 (CMe₃), 55.3 (MeO), 55.6 (MeO), 57.9, 58.9 (C4, C4'), 60.3 (MeO-C3), 83.7 (C3), 113.9 (2 CH_{Ar} PMP), 114.5 (2 CH_{Ar} PMP), 115.9 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 130.0 (C_{Ar} PMP), 140.2 (C_{Ar} PMP), 153.1 (C_{Ar} PMP), 156.2 (C_{Ar} PMP), 163.6 (NC=O), 170.0 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₃₁N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 442.2336; Encontrado: 442.2336

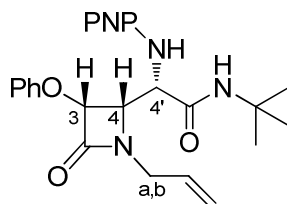
Isómero ***anti*-29e (m)**.

¹H-RMN 1.28 (9H, s, Me₃C), 3.43 (3H, s, MeO-C3), 3.64-3.71 (1H, m, H4'), 3.76 (3H, s, MeO), 3.79 (3H, s, MeO), 4.68 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H3), 5.09 (1H, dd, ³J=5.2 Hz, ³J=1.7 Hz, H4), 6.56-6.60 (2H, m, 2 CH_{Ar} PMP), 6.77 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.38 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 28.3 (Me₃C), 51.0 (CMe₃), 55.4 (MeO), 55.5 (MeO), 58.2, 59.0 (C4, C4'), 59.5 (MeO-C3), 82.9 (C3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 114.5 (2 CH_{Ar} PMP), 115.8 (2 CH_{Ar} PMP), 119.5 (2 CH_{Ar} PMP), 130.1 (C_{Ar} PMP), 140.6 (C_{Ar} PMP), 153.3 (C_{Ar} PMP), 156.8 (C_{Ar} PMP), 165.1 (NC=O), 171.0 (NC=O).

(+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*S*)-2-*terc*-butilamino-1-(*p*-nitrofenilamino)-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidinona, *sin*-(+)-29f, y (+)-(3*R*,4*S*)-1-Alil-4-[(*R*)-2-*terc*-butilamino-1-(*p*-nitrofenilamino)-2-oxoetil]-3-fenoxi-2-azetidinona, *anti*-(+)-29f

Método A. A partir de 58 mg (0.25 mmol) de aldehído β-lactámico (–)-**2d** se aisló el producto **29f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 68:32. Tras separación por cromatografía en columna (Et₂O), se obtuvieron 52 mg (46%) del compuesto *sin*-(+)-**29f** y 24 mg (21%) del compuesto *anti*-(+)-**29f**.



Isómero ***sin-(+)-29f*** (**M**, más polar).

Sólido amarillento.

P.f. 193-194 °C.

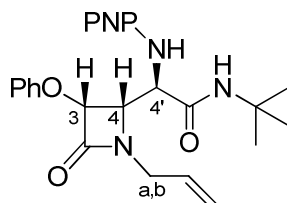
$[\alpha]_D = + 5.8$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.32 (9H, s, Me₃C), 3.51 (1H, dd, ²J=15.3 Hz, ³J=7.2 Hz, Ha), 4.15 (1H, ddt, ²J=15.3 Hz, ³J=5.6 Hz, ⁴J=1.2 Hz, Hb), 4.21 (1H, dd, ³J=6.3 Hz, ³J=5.3 Hz, H4'), 4.56 (1H, t, ³J=5.0 Hz, H4), 5.19-5.32 (3H, m, =CH₂, NH), 5.39 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3), 5.71-5.84 (1H, m, =CH), 6.51 (1H, s_{ancho}, NH), 6.67 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNP), 6.87-6.90 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.00-7.05 (1H, m, CH_{Ar} PhO), 7.23-7.28 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 8.11 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 28.5 (Me₃C), 44.5 (CH₂N), 51.8 (CMe₃), 57.1, 58.0 (C4, C4'), 80.1 (C3), 112.8 (2 CH_{Ar} PNP), 115.1 (2 CH_{Ar} PhO), 120.1 (=CH₂), 122.8 (CH_{Ar} PhO), 126.1 (2 CH_{Ar} PNP), 129.7 (2 CH_{Ar} PhO), 130.4 (=CH), 139.8 (C_{Ar} PNP), 152.0 (C_{Ar} PNP), 156.5 (C_{Ar} PhO), 165.9 (NC=O), 168.1 (NC=O).

IR (KBr) 3301 (2 NH), 1755 (2 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₄H₂₈N₄O₅⁺
Calculado 453.2132; Encontrado: 453.2133



Isómero ***anti-(+)-29f*** (**m**, menos polar).

Sólido amarillento.

P.f. 189-190 °C.

$[\alpha]_D = + 63.4$ (c 0.1, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.29 (9H, s, Me₃C), 3.55 (1H, dd, ²J=15.3 Hz, ³J=7.2 Hz, Ha), 4.03 (1H, ddt, ²J=15.4 Hz, ³J=5.7 Hz, ⁴J=1.3 Hz, Hb), 4.43 (1H, dd, ³J=7.8 Hz, ³J=2.6 Hz, H4'), 4.59 (1H, dd, ³J=5.0 Hz, ³J=2.6 Hz, H4), 5.14-5.24 (2H, m, =CH₂), 5.43 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H3), 5.54-5.67 (2H, m, =CH, NH), 6.58 (1H, s_{ancho}, NH), 6.62 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNP), 7.11-7.18 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.36-7.42 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 8.15 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNP).

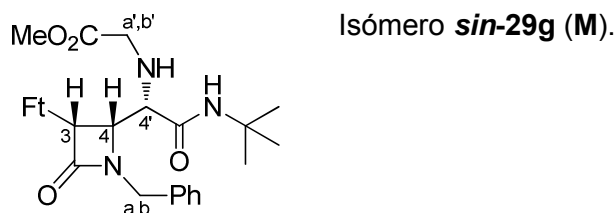
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 28.5 (Me₃C), 43.8 (CH₂N), 51.8 (CMe₃), 56.3, 58.3 (C4, C4'), 81.0 (C3), 112.2 (2 CH_{Ar} PNP), 115.8 (2 CH_{Ar} PhO), 120.2 (=CH₂), 123.6 (CH_{Ar} PhO), 126.5 (2 CH_{Ar} PNP), 130.0 (2 CH_{Ar} PhO), 130.4 (=CH), 139.8 (C_{Ar} PNP), 151.2 (C_{Ar} PNP), 156.6 (C_{Ar} PhO), 165.0 (NC=O), 166.7 (NC=O).

IR (KBr) 3300 (2 NH), 1761 (2 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₄H₂₈N₄O₅⁺
Calculado: 453.2132; Encontrado: 453.2126

(3*R*,4*S*)-1-Bencil-4-[(*S*)-2-*tert*-butilamino-1-[(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxoetil]-3-ftalimidil-2-azetidinona, *sin*-**29g**, y (3*R*,4*S*)-1-Bencil-4-[(*R*)-2-*tert*-butilamino-1-[(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxoetil]-3-ftalimidil-2-azetidinona, *anti*-**29g**.

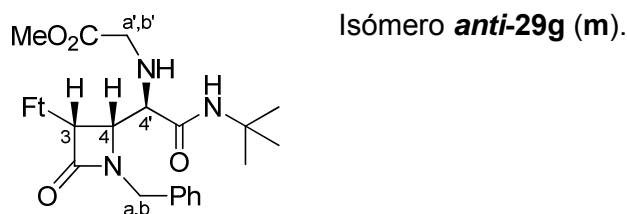
Método B. A partir de 89 mg (0.27 mmol) de aldehído β-lactámico (–)-**2f** se aisló el producto **29g** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 70:30. Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:3), se obtuvieron 100 mg (74%) de la mezcla inseparable de isómeros **29g**, como un aceite incoloro.



¹H-RMN 1.00 (9H, s, Me₃C), 2.03 (1H, s_{ancho}, NH), 2.97 (1H, d, ²J=17.1 Hz, Ha'), 3.09 (1H, d, ²J=17.2 Hz, Hb'), 3.29 (1H, d, ³J=7.9 Hz, H4'), 3.64 (3H, s, MeO), 4.04 (1H, dd, ³J=7.8 Hz, ³J=5.3 Hz, H4), 4.60 (1H, d, ²J=15.2 Hz, Ha), 4.73 (1H, d, ²J=15.2 Hz, Hb), 5.45 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H3), 6.24 (1H, s_{ancho}, NH), 7.29-7.38 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.74 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.86 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

¹³C-RMN 28.2 (Me₃C), 46.1 (CH₂N), 48.0 (CH₂NH), 51.0 (CMe₃), 51.8 (MeO), 55.6 (C3), 59.6 (C4), 62.9 (C4'), 123.7 (2 CH_{Ar} Ft), 127.9 (CH_{Ar} Ph), 128.2 (2 CH_{Ar} Ph), 128.9 (2 CH_{Ar} Ph), 131.9 (2 C_{Ar} Ft), 134.5 (2 CH_{Ar} Ft), 135.8 (C_{Ar} Ph), 164.6 (C=O), 169.4 (2 NC=O Ft), 171.7 (C=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₇H₃₀N₄O₆⁺
(ESI) Calculado: 507.2238; Encontrado: 507.2255



¹H-RMN 1.13 (9H, s, Me₃C), 2.03 (1H, s_{ancho}, NH), 2.85 (1H, d, ²J=17.4 Hz, Ha'), 3.00 (1H, d, ²J=17.2 Hz, Hb'), 3.26 (1H, d, ³J=7.2 Hz, H4'), 3.45 (3H, s, MeO), 4.11 (1H, dd, ³J=6.9 Hz, ³J=5.4 Hz, H4), 4.40 (1H, d, ²J=15.0 Hz, Ha), 4.68 (1H, d, ²J=15.2 Hz, Hb), 5.37 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H3), 6.49 (1H, s_{ancho}, NH), 7.29-7.38 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.74 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.86 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

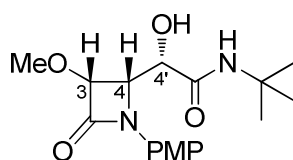
¹³C-RMN 28.3 (Me₃C), 45.6 (CH₂N), 48.4 (CH₂CO₂Me), 51.1 (CMe₃), 51.6 (MeO), 56.4 (C3), 58.7 (C4), 61.8 (C4'), 123.7 (2 CH_{Ar} Ft), 128.0 (CH_{Ar} Ph), 128.3 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (2 CH_{Ar} Ph), 131.9 (C_{Ar} Ft), 134.4 (2 CH_{Ar} Ft), 135.5 (C_{Ar} Ph), 164.3 (C=O), 167.4 (2 NC=O Ft), 171.4 (C=O).

IV.3.16. Procedimiento general de reacción de Passerini de tres componentes organocatalizada en 4-formil-β-lactamas 2

Sobre una disolución de aldehído β-lactámico **2** (1 mmol) en diclorometano (5 mL), se añadió cantidad catalítica de ácido fenilfosfínico (0.1 mmol), agua (1.1 mmol) y el correspondiente isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con agitación vigorosa hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-2-*tert*-Butilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *sin*-(+)-**30a**, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-2-*tert*-Butilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidiona, *anti*-(+)-**30a**

A partir de 100 mg (0.42 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **30a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:2), se obtuvieron 86 mg (60%) del compuesto *sin*-(+)-**30a** y 57 mg (40%) del compuesto *anti*-(+)-**30a**.



Isómero *sin*-(+)-**30a** (**M**, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 116-117 °C.

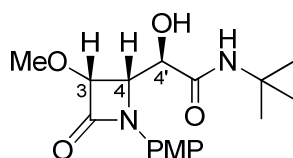
$[\alpha]_D = +45.2$ (c 0.2, CHCl₃).

¹H-RMN 1.22 (9H, s, Me₃C), 3.70 (3H, s, MeO-C3), 3.76 (3H, s, MeO), 4.27 (1H, d, (300 MHz, ³J=1.2 Hz, H4'), 4.71 (1H, d, ³J=5.2 Hz, H3), 4.94 (1H, dd, ³J=5.2 Hz, ³J=1.2 Hz, H4), 6.59 (1H, s_{ancho}, NH), 6.80 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.40 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 28.4 (Me₃C), 50.9 (CMe₃), 55.4 (MeO), 58.2 (C4), 60.0 (MeO-C3), 69.2 (C4'), 82.8 (C3), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 120.0 (2 CH_{Ar} PMP), 130.2 (C_{Ar} PMP), 156.7 (C_{Ar} PMP), 164.2 (NC=O), 169.2 (NC=O).

IR (KBr) 3394 (OH, NH), 1747, 1665 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₇H₂₅N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 337.1758; Encontrado: 337.1765



Isómero *anti*-(+)-**30a** (**m**, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 158-159 °C.

$[\alpha]_D = +83.9$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN 1.33 (9H, s, Me₃C), 3.69 (3H, s, MeO-C3), 3.78 (3H, s, MeO), 3.87 (1H, s_{ancho}, OH), 4.48 (1H, d, ³J=1.1 Hz, H4'), 4.73 (1H, d, ³J=5.2 Hz, H3), 4.80 (1H, dd, ³J=5.2 Hz, ³J=1.6 Hz, H4), 6.79-6.87 (1H, m, NH), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.41 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

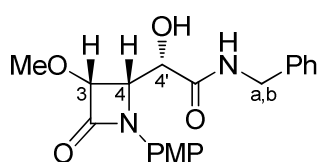
¹³C-RMN 28.6 (Me₃C), 51.4 (CMe₃), 55.4 (MeO), 59.5 (C4), 60.0 (MeO-C3), 68.8 (75 MHz, (C4')), 83.2 (C3), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 118.9 (2 CH_{Ar} PMP), 130.2 (C_{Ar} PMP), 156.6 (C_{Ar} PMP), 163.5 (NC=O), 169.4 (NC=O).
CDCl₃, 25°C)

IR (KBr) 3393 (OH, NH), 1747, 1664 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₇H₂₅N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 337.1758; Encontrado: 337.1757

(+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*S*)-2-Bencilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-30b**, y (+)-(3*R*,4*S*)-4-[(*R*)-2-Bencilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-metoxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-**30b****

A partir de 103 mg (0.44 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2a** se aisló el producto **30b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 60:40. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:2), se obtuvieron 86 mg (53%) del compuesto *sin*-(+)-**30b** y 57 mg (35%) del compuesto *anti*-(+)-**30b**.



Isómero *sin*-(+)-**30b** (**M**, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 157-159 °C.

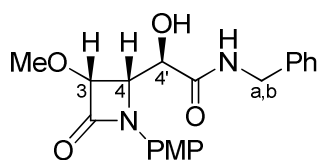
[α]_D = + 67.3 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN 3.28 (1H, s_{ancho}, OH), 3.72 (3H, s, MeO-C3), 3.76 (3H, s, MeO), 4.18 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.8 Hz, Ha), 4.34 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.8 Hz, Hb), 4.46 (1H, s, H4'), 4.75 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H3), 5.01 (1H, dd, ³J=5.2 Hz, ³J=1.1 Hz, H4), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.92-6.95 (3H, m, 2 CH_{Ar} Ph, NH), 7.22-7.24 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.30-7.36 (1H, m, CH_{Ar} Ph), 7.39 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).
(300 MHz, CDCl₃, 25°C)

¹³C-RMN 43.1 (CH₂NH), 55.4 (MeO), 58.4 (C4), 60.0 (MeO-C3), 69.1 (C4'), 82.8 (C3), 114.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.8 (2 CH_{Ar} PMP), 127.4 (CH_{Ar} Ph), 127.6 (2 CH_{Ar} Ph), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 130.0 (C_{Ar} PMP), 137.0 (C_{Ar} Ph), 156.7 (C_{Ar} PMP), 164.1 (NC=O), 170.3 (NC=O).
(75 MHz, CDCl₃, 25°C)

IR (KBr) 3295 (OH, NH), 1732, 1652 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₂₃N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 371.1601; Encontrado: 371.1608



Isómero *anti*-(+)-**30b** (**m**, menos polar).

Sólido blanco.

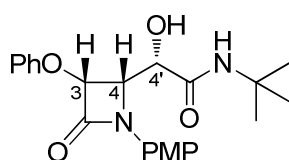
P.f. 135-136 °C.

[α]_D = + 107.6 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.56 (3H, s, MeO-C3), 3.79 (3H, s, MeO), 4.38 (1H, dd, ² J=14.8 Hz, ³ J=5.4 Hz, Ha), 4.58 (1H, dd, ² J=14.8 Hz, ³ J=6.4 Hz, Hb), 4.69 (1H, s, H4'), 4.75 (1H, d, ³ J=5.1 Hz, H3), 4.95 (1H, dd, ³ J=5.0 Hz, ³ J=2.6 Hz, H4), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.20 (1H, t, ³ J=5.6 Hz, NH), 7.26-7.35 (5H, m, 5 CH _{Ar} Ph), 7.39 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	43.2 (CH ₂ NH), 55.4 (MeO), 58.3 (C4), 60.0 (MeO-C3), 68.8 (C4'), 83.7 (C3), 114.5 (2 CH _{Ar} PMP), 118.9 (2 CH _{Ar} PMP), 127.6 (CH _{Ar} Ph), 127.7 (2 CH _{Ar} Ph), 128.6 (2 CH _{Ar} Ph), 129.8 (C _{Ar} PMP), 137.7 (C _{Ar} Ph), 156.7 (C _{Ar} PMP), 163.5 (NC=O), 171.0 (NC=O).
IR (KBr)	3354 (OH, NH), 1746, 1656 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ ⁺ Calculado: 371.1601; Encontrado: 371.1583

(+)-(3R,4S)-4-[(S)-2-terc-Butilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-30c, y (+)-(3R,4S)-4-[(R)-2-terc-Butilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(+)-30c

A partir de 67 mg (0.22 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2b** se aisló el producto **30c** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 65:35. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 53 mg (59%) del compuesto *sin*-(+)-**30c** y 29 mg (32%) del compuesto *anti*-(+)-**30c**.



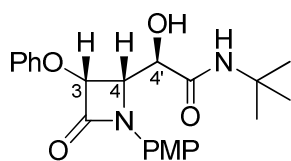
Isómero *sin*-(+)-**30c** (**M**, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 167-169 °C.

[α]_D = + 72.5 (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.25 (9H, s, Me ₃ C), 3.13 (1H, d, ³ J=4.2 Hz, OH), 3.78 (3H, s, MeO), 4.41 (1H, d, ³ J=4.0 Hz, H4'), 5.20 (1H, d, ³ J=5.6 Hz, H4), 5.45 (1H, d, ³ J=5.1 Hz, H3), 6.64 (1H, s _{ancho} , NH), 6.83 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 6.98-7.15 (3H, m, 3 CH _{Ar} PhO), 7.32-7.37 (2H, m, 2 CH _{Ar} PhO), 7.45 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	28.4 (Me ₃ C), 51.0 (CMe ₃), 55.4 (MeO), 58.5 (C4), 68.8 (C4'), 80.1 (C3), 114.3 (2 CH _{Ar} PMP), 115.9 (2 CH _{Ar} PhO), 120.0 (2 CH _{Ar} PMP), 123.2 (CH _{Ar} PhO), 129.9 (2 CH _{Ar} PhO), 130.2 (C _{Ar} PMP), 156.8, 156.9 (C _{Ar} PMP, C _{Ar} PhO), 162.7 (NC=O), 169.2 (NC=O).
IR (KBr)	3390 (OH, NH), 1751, 1664 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₅ ⁺ Calculado: 399.1914; Encontrado: 399.1927



Isómero **anti-(+)-30c** (m, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 127-128 °C.

$[\alpha]_D = +108.2$ (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.26 (9H, s, Me₃C), 3.79 (3H, s, MeO), 4.61 (1H, s, H_{4'}), 5.00 (1H, dd, ³J=5.3 Hz, ³J=1.8 Hz, H₄), 5.48 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H₃), 6.76 (1H, s_{ancho}, NH), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.08-7.16 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.33-7.38 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.47 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

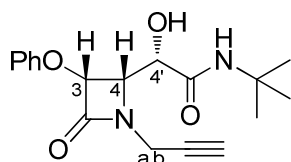
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 28.5 (Me₃C), 51.5 (CMe₃), 55.4 (MeO), 59.9 (C₄), 68.8 (C_{4'}), 80.4 (C₃), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 116.0 (2 CH_{Ar} PhO), 119.0 (2 CH_{Ar} PMP), 123.5 (CH_{Ar} PhO), 129.9 (2 CH_{Ar} PhO), 130.0 (C_{Ar} PMP), 156.7, 156.8 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} PhO), 162.2 (NC=O), 168.8 (NC=O).

IR (KBr) 3384 (OH, NH), 1752, 1656 (2 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₂O₅⁺
Calculado: 399.1914; Encontrado: 399.1897

(+)-(3R,4S)-4-[(S)-2-terc-Butilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-propargil-2-azetidinona, *sin*-(+)-30d, y (+)-(3R,4S)-4-[(R)-2-terc-Butilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-fenoxi-1-propargil-2-azetidinona, *anti*-(+)-30d

A partir de 81 mg (0.36 mmol) de aldehído β-lactámico (+)-**2c** se aisló el producto **30d** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 70:30. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:2), se obtuvieron 78 mg (67%) del compuesto *sin*-(+)-**30d** y 34 mg (29%) del compuesto *anti*-(+)-**30d**.



Isómero **sin-(+)-30d** (M, menos polar).

Sólido blanco.

P.f. 137-138 °C.

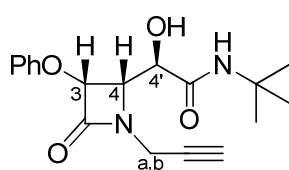
$[\alpha]_D = +39.6$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.40 (9H, s, Me₃C), 2.31 (1H, t, ⁴J=2.5 Hz, ≡CH), 3.85 (1H, dd, ²J=17.7 Hz, ⁴J=2.5 Hz, H_a), 4.36 (1H, dd, ²J=17.8 Hz, ⁴J=2.6 Hz, H_b), 4.40 (1H, d, ³J=3.1 Hz, H_{4'}), 4.59 (1H, dd, ³J=5.0 Hz, ³J=3.1 Hz, H₄), 5.35 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H₃), 6.70 (1H, s_{ancho}, NH), 7.07-7.14 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.32-7.37 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 28.6 (Me₃C), 30.9 (CH₂N), 51.3 (CMe₃), 58.6 (C₄), 69.4 (C_{4'}), 73.1 (≡CH), 76.1 (≡C), 80.8 (C₃), 115.8 (2 CH_{Ar} PhO), 123.3 (CH_{Ar} PhO), 129.9 (2 CH_{Ar} PhO), 156.6 (C_{Ar} PhO), 164.7 (NC=O), 168.7 (NC=O).

IR (KBr) 3297, 3384 (OH, NH), 1763, 1666 (2 NC=O).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{18}H_{23}N_2O_4^+$
(ESI) Calculado: 331.1652; Encontrado: 331.1652



Isómero **anti-(+)-30d** (m, más polar).

Sólido blanco.

P.f. 88-90 °C.

$[\alpha]_D = +86.4$ (c 0.8, $CHCl_3$).

1H -RMN 1.32 (9H, s, Me_3C), 2.33 (1H, t, $^4J=2.5$ Hz, $\equiv CH$), 4.01 (1H, dd, $^2J=17.7$ Hz, $^4J=2.5$ Hz, Ha), 4.36 (1H, dd, $^2J=17.8$ Hz, $^4J=2.6$ Hz, Hb), 4.50 (1H, d, $^3J=3.1$ Hz, H4'), 4.60 (1H, dd, $^3J=4.8$ Hz, $^3J=3.4$ Hz, H4), 5.37 (1H, d, $^3J=5.0$ Hz, H3), 6.72 (1H, s_{ancho}, NH), 7.06-7.12 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.31-7.36 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO).

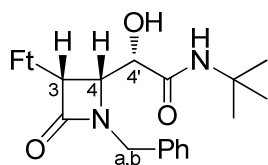
^{13}C -RMN 28.5 (Me_3C), 30.4 (CH_2N), 51.4 (CMe_3), 59.1 (C4), 69.7 (C4'), 73.3 ($\equiv CH$), 75.9 ($\equiv C$), 81.5 (C3), 115.9 (2 CH_{Ar} PhO), 123.3 (CH_{Ar} PhO), 129.8 (2 CH_{Ar} PhO), 156.7 (C_{Ar} PhO), 164.8 (NC=O), 169.2 (NC=O).

IR (KBr) 3295, 3388 (OH, NH), 1761, 1660 (2 NC=O).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{18}H_{23}N_2O_4^+$
(ESI) Calculado: 331.1652; Encontrado: 331.1665

(-)-(3R,4S)-1-Bencil-4-[(S)-2-terc-butilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-ftalimidil-2-azetidinona, *sin*-(-)-30e, y (+)-(3R,4S)-1-Bencil-4-[(R)-2-terc-butilamino-1-hidroxi-2-oxoetil]-3-ftalimidil-2-azetidinona, *anti*-(+)-30e

A partir de 51 mg (0.15 mmol) de aldehído β -lactámico (-)-**2f** se aisló el producto **30e** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 55:45. Tras separación por cromatografía en columna (Et_2O), se obtuvieron 25 mg (37%) del compuesto *sin*-(-)-**30e** y 20 mg (31%) del compuesto *anti*-(+)-**30e**.



Isómero ***sin*-(-)-30e** (M, menos polar).

Aceite incoloro

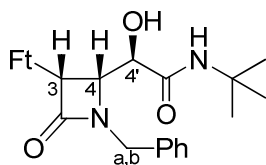
$[\alpha]_D = -6.5$ (c 0.9, $CHCl_3$).

1H -RMN 1.27 (9H, s, Me_3C), 3.81 (1H, d, $^3J=4.5$ Hz, OH), 4.03 (1H, t, $^3J=3.9$ Hz, H4'), 4.31 (1H, d, $^2J=15.1$ Hz, Ha), 4.64 (1H, dd, $^3J=5.5$ Hz, $^3J=3.4$ Hz, H4), 4.72 (1H, d, $^2J=15.2$ Hz, Hb), 5.50 (1H, d, $^3J=5.4$ Hz, H3), 6.54 (1H, s_{ancho}, NH), 7.29-7.42 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.77 (2H, AAB'B', 2 CH_{Ar} Ft), 7.88 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

^{13}C -RMN 28.5 (Me_3C), 46.4 (CH_2N), 51.0 (CMe_3), 56.0 (C3), 59.3 (C4), 68.9 (C4'), 124.0 (2 CH_{Ar} Ft), 128.0 (CH_{Ar} Ph), 128.2 (2 CH_{Ar} Ph), 129.0 (2 CH_{Ar} Ph), 131.5 (C_{Ar} Ft), 134.7 (2 CH_{Ar} Ft), 135.5 (C_{Ar} Ph), 164.1 (NC=O), 167.9 (NC=O), 169.3 (2 NC=O).

IR (CHCl₃) 3384 (OH, NH), 1760, 1720, 1670 (4 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₆N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 436.1867; Encontrado: 436.1867



Isómero **anti-(+)-30e** (m, más polar).

Aceite incoloro.

[α]_D = + 18.2 (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN 0.95 (9H, s, Me₃C), 3.76 (1H, d, ³J=7.8 Hz, OH), 4.17 (1H, dd, ³J=7.8 Hz, ³J=5.5 Hz, H4'), 4.39 (1H, d, ²J=15.3 Hz, Ha), 4.40 (1H, t, ³J=5.2 Hz, H4), 4.75 (1H, d, ²J=14.9 Hz, Hb), 5.50 (1H, d, ³J=5.3 Hz, H3), 6.21 (1H, s_{ancho}, NH), 7.31-7.42 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 7.78 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft), 7.87 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} Ft).

¹³C-RMN 28.1 (Me₃C), 45.7 (CH₂N), 50.8 (CMe₃), 55.5 (C3), 58.6 (C4), 68.5 (C4'), 123.9 (2 CH_{Ar} Ft), 128.3 (CH_{Ar} Ph), 128.3 (2 CH_{Ar} Ph), 129.2 (2 CH_{Ar} Ph), 131.6 (C_{Ar} Ft), 134.7 (2 CH_{Ar} Ft), 134.8 (C_{Ar} Ph), 163.7 (NC=O), 169.3 (3 NC=O).

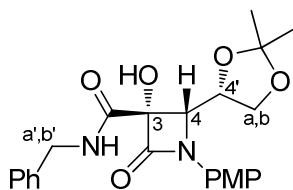
IR (CHCl₃) 3382 (OH, NH), 1761, 1722, 1668 (4 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₆N₃O₅⁺
(ESI) Calculado: 436.1867; Encontrado: 436.1872

IV.3.17. Procedimiento general de reacción de Passerini de tres componentes organocatalizada en azetidin-2,3-dionas 1

Sobre una disolución de azetidin-2,3-diona **1** (1 mmol) en diclorometano (5 mL), se añadió cantidad catalítica de ácido fenilfosfínico (0.1 mmol), agua (1.1 mmol) y el correspondiente isonitrilo (1.1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con agitación vigorosa hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(-)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(-)-**14a**



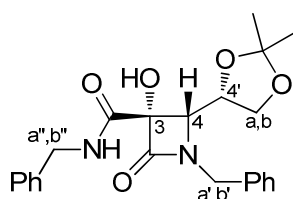
A partir de 44 mg (0.15 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 50 mg (78%) del compuesto *sin*-(-)-**14a** como un sólido blanco.

P.f. 184-186 °C.

[α]_D = - 6.8 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.37 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 3.77 (1H, dd, ² J=8.6 Hz, ³ J=6.1 Hz, Ha), 3.79 (3H, s, MeO), 4.22-4.29 (2H, m, Hb, Ha'), 4.45 (1H, q, ³ J=6.7 Hz, H4'), 4.50 (1H, dd, ² J=15.6 Hz, ³ J=6.7 Hz, Hb'), 4.61 (1H, d, ³ J=6.1 Hz, H4), 5.98 (1H, s _{ancho} , OH), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.01 (1H, t, ³ J=5.8 Hz, NH), 7.20-7.36 (5H, m, 5 CH _{Ar} Ph), 7.54 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	25.2 (Me), 26.4 (Me), 43.4 (CH ₂ NH), 55.4 (MeO), 65.5 (C4), 66.5 (CH ₂ O), 75.9 (C4'), 84.6 (C3), 110.2 (CMe ₂), 114.1 (2 CH _{Ar} PMP), 120.7 (2 CH _{Ar} PMP), 127.6 (2 CH _{Ar} Ph), 127.7 (CH _{Ar} Ph), 128.7 (2 CH _{Ar} Ph), 130.0 (C _{Ar} PMP), 137.4 (C _{Ar} Ph), 157.2 (C _{Ar} PMP), 164.4 (NC=O), 167.1 (NC=O).
IR (KBr)	3302 (OH, NH), 1755, 1655 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₆ ⁺ Calculado: 427.1864; Encontrado: 427.1861

(-)-(3S,4S)-1-Bencil-3-Bencilcarbamoi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, *sin*-(-)-14b



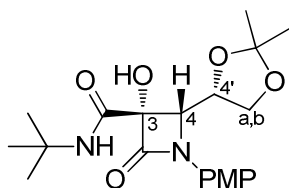
A partir de 60 mg (0.22 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1b**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 66 mg (80%) del compuesto *sin*-(-)-**14b** como un sólido blanco.

P.f. 148-149 °C.

[α]_D = -79.7 (c 2.0, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.34 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 3.64 (1H, dd, ² J=9.1 Hz, ³ J=4.4 Hz, Ha), 3.94 (1H, d, ³ J=5.3 Hz, H4), 4.10 (1H, dd, ² J=9.1 Hz, ³ J=7.2 Hz, Hb), 4.24 (1H, d, ² J=15.1 Hz, Ha'), 4.31-4.42 (2H, m, H4', Ha''), 4.48 (1H, dd, ² J=14.8 Hz, ³ J=6.1 Hz, Hb''), 5.02 (1H, d, ² J=15.2 Hz, Hb'), 5.47 (1H, s _{ancho} , OH), 6.89 (1H, t, ³ J=5.8 Hz, NH), 7.21-7.39 (8H, m, 8 CH _{Ar} Ph), 7.43-7.46 (2H, m, 2 CH _{Ar} Ph).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	24.9 (Me), 26.3 (Me), 43.3 (CH ₂ NH), 45.5 (CH ₂ N), 63.6 (C4), 66.3 (CH ₂ O), 75.1 (C4'), 85.2 (C3), 110.3 (CMe ₂), 127.5 (2 CH _{Ar} Ph), 127.6 (CH _{Ar} Ph), 127.8 (CH _{Ar} Ph), 128.4 (2 CH _{Ar} Ph), 128.69 (2 CH _{Ar} Ph), 128.74 (2 CH _{Ar} Ph), 134.3 (C _{Ar} Ph), 137.4 (C _{Ar} Ph), 167.3 (NC=O), 167.4 (NC=O).
IR (KBr)	3315 (OH, NH), 1745, 1671 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₅ ⁺ Calculado: 411.1914; Encontrado: 411.1930

(-)-(3S,4S)-3-*tert*-Butilcarbamoil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(*p*-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(-)-14c



A partir de 32 mg (0.11 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 21 mg (48%) del compuesto *sin*-(-)-**14c** como un sólido blanco.

P.f. 154-156 °C.

$[\alpha]_D = -7.0$ (c 0.6, CHCl₃).

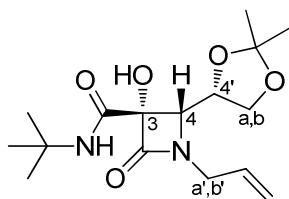
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.37 (3H, s, Me), 1.39 (9H, s, Me₃C), 1.41 (3H, s, Me), 3.80 (1H, dd, ²J=8.8 Hz, ³J=6.9 Hz, Ha), 3.79 (3H, s, MeO), 4.20 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 4.43 (1H, td, ³J=6.7 Hz, ³J=4.9 Hz, H4'), 4.60 (1H, d, ³J=4.8 Hz, H4), 5.08 (1H, s_{ancho}, OH), 6.56 (1H, s_{ancho}, NH), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.49 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.2 (Me), 26.3 (Me), 28.6 (Me₃C), 51.7 (CMe₃), 55.4 (MeO), 64.9 (C4), 66.5 (CH₂O), 75.7 (C4'), 84.9 (C3), 110.2 (CMe₂), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.6 (2 CH_{Ar} PMP), 130.0 (C_{Ar} PMP), 157.1 (C_{Ar} PMP), 164.7 (NC=O), 166.0 (NC=O).

IR (KBr) 3243 (OH, NH), 1759, 1658 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₂₉N₂O₆⁺
(ESI) Calculado: 393.2020; Encontrado: 393.2034

(-)-(3S,4S)-1-Alil-3-*tert*-butilcarbamoil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-2-azetidinona, *sin*-(-)-14d



A partir de 55 mg (0.24 mmol) de la azetidin-2,3-diona (-)-**1d**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 56 mg (71%) del compuesto *sin*-(-)-**14d** como un sólido blanco.

P.f. 130-132 °C.

$[\alpha]_D = -106.8$ (c 0.3, CHCl₃).

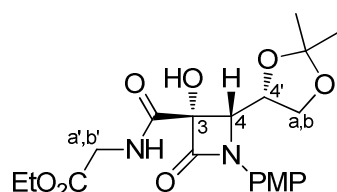
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.36 (3H, s, Me), 1.38 (3H, s, Me), 1.39 (9H, s, Me₃C), 3.70 (1H, dd, ²J=15.7 Hz, ³J=7.5 Hz, Ha'), 3.82 (1H, dd, ²J=9.1 Hz, ³J=4.5 Hz, Ha), 4.05 (1H, d, ³J=4.5 Hz, H4), 4.17 (1H, dd, ²J=8.9 Hz, ³J=7.2 Hz, Hb), 4.30-4.38 (2H, m, H4', Hb'), 4.96 (1H, s_{ancho}, OH), 5.27-5.46 (2H, m, =CH₂), 5.79-5.92 (1H, m, =CH), 6.57 (1H, s_{ancho}, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 25.0 (Me), 26.5 (Me), 28.6 (Me₃C), 44.1 (CH₂N), 51.4 (CMe₃), 63.7 (C4), 66.4 (CH₂O), 75.2 (C4'), 85.3 (C3), 110.2 (CMe₂), 119.1 (=CH₂), 130.9 (=CH), 166.1 (NC=O), 167.4 (NC=O).

IR (KBr) 3403 (OH, NH), 1746, 1679 (2 NC=O).

HRMS $[M+H]^+$ $C_{16}H_{27}N_2O_5^+$
 (ESI) Calculado: 327.1914; Encontrado: 327.1914

(+)-(3S,4S)-4-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(etoxicarbonilmetil-carbamoi)-3-hidroxi-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(+)-14e



A partir de 42 mg (0.14 mmol) de la azetidin-2,3-diona (+)-**1a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 27 mg (45%) del compuesto *sin*-(+)-**14e** como un sólido blanco.

P.f. 123-124 °C.

$[\alpha]_D = +5.8$ (c 0.2, $CHCl_3$).

1H -RMN 1.28 (3H, t, $^3J=7.2$ Hz, $MeCH_2$), 1.38 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 3.77-3.82 (1H, m, Ha), 3.80 (3H, s, MeO), 3.96 (1H, dd, $^2J=18.0$ Hz, $^3J=5.0$ Hz, Ha'), 4.13-4.31 (2H, m, Hb, Hb'), 4.20 (2H, q, $^3J=7.0$ Hz, CH_2Me), 4.45 (1H, q, $^3J=6.6$ Hz, H4'), 4.56 (1H, d, $^3J=6.6$ Hz, H4), 6.37 (1H, s_{ancho} , NH), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.57 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

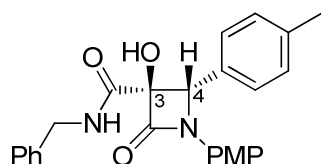
^{13}C -RMN 14.0 ($MeCH_2$), 25.1 (Me), 26.5 (Me), 41.1 (CH_2NH), 55.4 (MeO), 61.7 (CH_2Me), 66.3 (C4), 66.7 (CH_2O), 76.3 (C4'), 84.1 (C3), 110.1 (CMe_2), 114.0 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (2 CH_{Ar} PMP), 130.0 (C_{Ar} PMP), 157.2 (C_{Ar} PMP), 164.5 (C=O), 167.9 (C=O), 170.1 (C=O).

IR (KBr) 3346 (OH, NH), 1750, 1680 (2 NC=O).

HRMS $[M+NH_4]^+$ $C_{20}H_{30}N_3O_8^+$
 (ESI) Calculado: 440.2027; Encontrado: 440.2045

(±)-(3S,4S)-3-Bencilcarbamoi-3-hidroxi-4-(p-metilfenil)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *sin*-(±)-14f, y (±)-(3R,4S)-3-Bencilcarbamoi-3-hidroxi-4-(p-metilfenil)-1-(p-metoxifenil)-2-azetidinona, *anti*-(±)-14f

Método A. A partir de 52 mg (0.18 mmol) de la azetidin-2,3-diona (±)-**1e** se aisló el producto **14f** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 58:42. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 43 mg (56%) del compuesto *sin*-(±)-**14f** y 30 mg (41%) del compuesto *anti*-(±)-**14f**.



Isómero *anti*-(±)-**14f** (m, menos polar).

Sólido blanco.

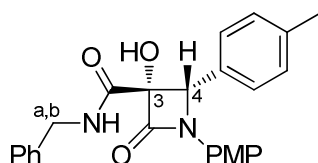
P.f. 197-198 °C.

1H -RMN 2.38 (3H, s, $p-MeC_6H_4$), 3.25 (1H, s_{ancho} , OH), 3.76 (3H, s, MeO), 4.53 (2H, d, $^3J=5.8$ Hz, CH_2N), 5.58 (1H, s, H4), 6.81 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.02 (1H, t, $^3J=5.6$ Hz, NH), 7.20-7.37 (11H, m, 5 CH_{Ar} Ph, 4 CH_{Ar} $p-MeC_6H_4$, 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 22.1 (*MeC₆H₄*), 44.9 (CH₂NH), 56.7 (MeO), 68.2 (C₄), 89.0 (C₃), 116.2 (2 CH_{Ar} PMP), 121.2 (2 CH_{Ar} PMP), 129.1 (CH_{Ar} Ph), 129.2, 130.0 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 130.4, 131.1 (2 CH_{Ar} Ph, 2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 132.4, 132.5 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 140.5 (C_{Ar} Ph, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 159.1 (C_{Ar} PMP), 165.9 (NC=O), 171.9 (NC=O).

IR (KBr) 3376 (OH, NH), 1750, 1658 (2 NC=O).

HRMS [M+NH₄]⁺ C₂₅H₂₈N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 434.2074; Encontrado: 434.2069



Isómero ***sin*-(±)-14f (M)**, más polar.

Sólido blanco.

P.f. 202-203 °C.

¹H-RMN 2.36 (3H, s, *p*-MeC₆H₄), 3.75 (3H, s, MeO), 4.02 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=5.2 Hz, Ha), 4.32 (1H, dd, ²J=14.8 Hz, ³J=6.7 Hz, Hb), 5.15 (1H, s, H₄), 5.70 (1H, s_{ancho}, OH), 6.55 (1H, t, ³J=5.9 Hz, NH), 6.73-6.76 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 6.75 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.08-7.18 (7H, m, 3 CH_{Ar} Ph, 4 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 7.22 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 21.8 (*MeC₆H₄*), 42.3 (CH₂NH), 56.1 (MeO), 69.7 (C₄), 91.0 (C₃), 115.4 (2 CH_{Ar} PMP), 119.6 (2 CH_{Ar} PMP), 127.2 (CH_{Ar} Ph), 127.5 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 128.5 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 129.4 (2 CH_{Ar} Ph), 130.8, 131.1 (C_{Ar} PMP, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 138.2, 139.8 (C_{Ar} Ph, C_{Ar} *p*-MeC₆H₄), 156.6 (C_{Ar} PMP), 165.5 (NC=O), 167.1 (NC=O).

IR (KBr) 3294 (OH, NH), 1756, 1655 (2 NC=O).

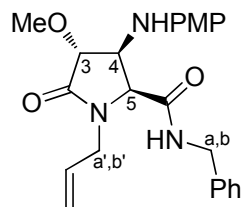
HRMS [M+H]⁺ C₂₅H₂₅N₂O₄⁺
(ESI) Calculado: 417.1809; Encontrado: 417.1804

IV.3.18. Procedimientos generales de síntesis de γ-lactamas 31

Método A. Sobre una disolución de la correspondiente α-aminoamida β-lactámica **29** (1 mmol) en metanol (23 mL), en atmósfera de argón, se añadió metóxido sódico (1 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Concluida la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución de la α-aminoamida ***sin*-(+)-29a** (1 mmol) en metanol (23 mL) se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (12 mL), a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación durante 54 h. Entonces, se neutralizó el crudo de reacción hasta pH neutro adicionando una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y NaHCO₃ sólido. El metanol se eliminó por destilación a presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (5 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3*R*,4*S*,5*S*)-1-Alil-5-bencilcarbamoil-3-metoxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-2-pirrolidinona, *sin*-(+)-31a



Método A. A partir de 46 mg (0.11 mmol) de la α -aminoamida β -lactámica *sin*-(+)-**29a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:3), se obtuvieron 39 mg (84%) del compuesto *sin*-(+)-**31a**. **Método B.** A partir de 51 mg (0.12 mmol) de la α -aminoamida β -lactámica *sin*-(+)-**29a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:3), se obtuvieron 11 mg (22%) del compuesto *sin*-(+)-**31a**.

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +155.8$ (c 0.3, CHCl₃).

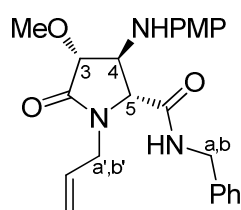
¹H-RMN (300 MHz, d⁶-acetona, 25°C) 3.58 (1H, dd, ²*J*=15.7 Hz, ³*J*=6.9 Hz, Ha'), 3.63 (3H, s, MeO-C3), 3.73 (3H, s, MeO), 4.11-4.19 (1H, m, Hb'), 4.18 (1H, dd, ³*J*=9.0 Hz, ³*J*=7.3 Hz, H4), 4.27 (1H, dd, ²*J*=15.2 Hz, ³*J*=5.3 Hz, Ha), 4.32 (1H, d, ³*J*=9.1 Hz, H5), 4.44 (1H, dd, ²*J*=15.2 Hz, ³*J*=6.4 Hz, Hb), 4.58 (1H, d, ³*J*=7.4 Hz, H3), 5.13-5.27 (2H, m, =CH₂), 5.72-5.85 (1H, m, =CH), 6.75 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 6.79 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 7.10-7.13 (2H, m, 2 CH_{Ar} Ph), 7.20-7.24 (3H, m, 3 CH_{Ar} Ph), 7.82 (1H, s_{ancho}, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 43.9 (CH₂NH), 45.0 (CH₂N), 55.6 (MeO), 57.5 (C4), 59.2 (MeO-C3), 61.1 (C5), 81.1 (C3), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 115.1 (2 CH_{Ar} PMP), 119.3 (=CH₂), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 131.7 (=CH), 136.9 (C_{Ar} Ph), 140.2 (C_{Ar} PMP), 152.8 (C_{Ar} PMP), 168.3 (NC=O), 171.3 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3317 (2 NH), 1689 (2 NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₃H₂₈N₃O₄⁺
Calculado: 410.2074; Encontrado: 410.2067

(-)-(3*R*,4*S*,5*R*)-1-Alil-5-bencilcarbamoil-3-metoxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-2-pirrolidinona, *anti*-(-)-31a



Método A. A partir de 44 mg (0.11 mmol) de la α -aminoamida β -lactámica *anti*-(+)-**29a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:3), se obtuvieron 27 mg (60%) del compuesto *anti*-(-)-**31a**, como un sólido blanco.

P.f. 163-165 °C.

$[\alpha]_D = -9.2$ (c 0.3, CHCl₃).

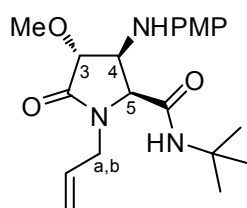
¹H-RMN (300 MHz, d⁶-acetona, 25°C) 2.91 (1H, s_{ancho}, NH), 3.44 (1H, dd, ²*J*=15.5 Hz, ³*J*=7.4 Hz, Ha'), 3.56 (3H, s, MeO-C3), 3.74 (3H, s, MeO), 3.94 (1H, d, ³*J*=6.1 Hz, H5), 4.03 (1H, d, ³*J*=5.4 Hz, H3), 4.09 (1H, t, ³*J*=5.7 Hz, H4), 4.36 (1H, dd, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=5.9 Hz, Ha), 4.36-4.42 (1H, m, Hb'), 4.49 (1H, dd, ²*J*=14.9 Hz, ³*J*=6.1 Hz, Hb), 5.12-5.18 (2H, m, =CH₂), 5.67-5.81 (1H, m, =CH), 6.73 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 6.78 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 7.24-7.29 (5H, m, 5 CH_{Ar} Ph), 8.01 (1H, s_{ancho}, NH).

¹³C-RMN 43.7 (CH₂NH), 44.5 (CH₂N), 55.6 (MeO), 58.3 (C₄), 58.7 (MeO-C₃), 65.9 (C₅), 83.1 (C₃), 115.0 (2 CH_{Ar} PMP), 115.8 (2 CH_{Ar} PMP), 119.9 (=CH₂), 127.7 (CH_{Ar} Ph), 127.8 (2 CH_{Ar} Ph), 128.7 (2 CH_{Ar} Ph), 130.8 (=CH), 137.4 (C_{Ar} Ph), 138.9 (C_{Ar} PMP), 153.5 (C_{Ar} PMP), 168.9 (NC=O), 171.1 (NC=O).

IR (KBr) 3364, 3277 (2 NH), 1699, 1657 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₃H₂₈N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 410.2074; Encontrado: 410.2077

(+)-(3*R*,4*S*,5*S*)-1-Alil-5-(*terc*-butilcarbamoil)-3-metoxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-2-pirrolidinona, *sin*-(+)-31b.



A partir de 31 mg (0.08 mmol) de la α-aminoamida β-lactámica *sin*-(+)-**29b**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:3), se obtuvieron 25 mg (82%) del compuesto *sin*-(+)-**31b** como un aceite coloreado.

[α]_D = + 139.6 (c 0.2, CHCl₃).

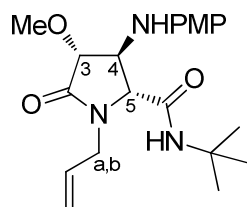
¹H-RMN 1.19 (9H, s, Me₃C), 3.59 (1H, dd, ²J=15.6 Hz, ³J=6.4 Hz, Ha), 3.62 (3H, s, MeO-C₃), 3.72 (3H, s, MeO), 4.07 (1H, ddt, ²J=15.2 Hz, ³J=5.5 Hz, ⁴J=1.5 Hz, Hb), 4.09-4.14 (1H, m, H₄), 4.25 (1H, d, ³J=8.8 Hz, H₅), 4.45 (1H, d, ³J=7.3 Hz, H₃), 5.14-5.28 (2H, m, =CH₂), 5.70-5.85 (1H, m, =CH), 6.74 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 6.80 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 28.3 (Me₃C), 45.0 (CH₂N), 52.0 (CMe₃), 55.8 (MeO), 57.2 (C₄), 59.2 (MeO-C₃), 61.5 (C₅), 81.0 (C₃), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 115.2 (2 CH_{Ar} PMP), 119.2 (=CH₂), 132.1 (=CH), 140.3 (C_{Ar} PMP), 152.8 (C_{Ar} PMP), 167.3 (NC=O), 171.3 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3337 (2 NH), 1689 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₂₉N₃O₄⁺
(ESI) Calculado: 376.2231; Encontrado: 376.2235

(-)-(3*R*,4*S*,5*R*)-1-Alil-5-(*terc*-butilcarbamoil)-3-metoxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-2-pirrolidinona, *anti*-(-)-31b.

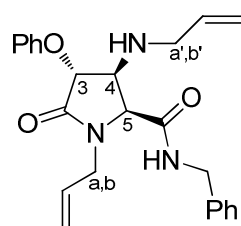


A partir de 21 mg (0.06 mmol) de la α-aminoamida β-lactámica *anti*-(+)-**29b**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 15 mg (71%) del compuesto *anti*-(-)-**31b** como un aceite coloreado.

[α]_D = - 14.1 (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD, 25°C)	1.24 (9H, s, Me ₃ C), 3.39 (1H, dd, ² J=15.3 Hz, ³ J=7.7 Hz, Ha), 3.59 (3H, s, MeO-C3), 3.72 (3H, s, MeO), 3.84 (1H, d, ³ J=6.0 Hz, H5), 4.01-4.08 (2H, m, H3, H4), 4.38 (1H, ddt, ² J=15.4 Hz, ³ J=4.8 Hz, ⁴ J=1.5 Hz, Hb), 5.20-5.26 (2H, m, =CH ₂), 5.70-5.83 (1H, m, =CH), 6.68 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} PMP), 6.77 (2H, AA'BB', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	28.4 (Me ₃ C), 44.5 (CH ₂ N), 51.6 (CMe ₃), 55.7 (MeO), 58.48, 58.52 (C4, MeO-C3), 66.6 (C5), 83.1 (C3), 115.0 (2 CH _{Ar} PMP), 115.6 (2 CH _{Ar} PMP), 119.7 (=CH ₂), 131.2 (=CH), 139.7 (C _{Ar} PMP), 153.2 (C _{Ar} PMP), 168.1 (NC=O), 171.0 (NC=O).
IR (CHCl ₃)	3334 (2 NH), 1693 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₄ ⁺ Calculado: 376.2231; Encontrado: 376.2234

(+)-(3R,4S,5S)-1-Alil-4-alilamino-5-bencilcarbamoyl-3-fenoxi-pirrolidinona, *sin*-(+)-31c

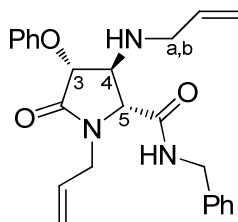


Método A. A partir de 32 mg (0.08 mmol) de la α-aminoamida β-lactámica *sin*-(+)-**29c**, y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/AcOEt 5:1), se obtuvieron 26 mg (81%) del compuesto *sin*-(+)-**31c**, como un aceite incoloro.

[α]_D = + 149.7 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.30 (1H, ddt, ² J=14.0 Hz, ³ J=5.7 Hz, ⁴ J=1.4 Hz, Ha), 3.37 (1H, ddt, ² J=14.0 Hz, ³ J=5.7 Hz, ⁴ J=1.4 Hz, Hb), 3.58 (1H, dd, ² J=15.3 Hz, ³ J=7.9 Hz, Ha'), 3.74 (1H, dd, ³ J=8.6 Hz, ³ J=8.0 Hz, H4), 4.04 (1H, d, ³ J=7.9 Hz, H5), 4.31 (1H, ddt, ² J=15.1 Hz, ³ J=5.3 Hz, ⁴ J=1.4 Hz, Hb'), 4.49 (2H, d, ³ J=5.8 Hz, CH ₂ NH), 5.07-5.20 (4H, m, 2 =CH ₂), 5.12 (1H, d, ³ J=9.1 Hz, H3), 5.64-5.85 (2H, m, 2 =CH), 6.52 (1H, t, ³ J=5.3 Hz, NH), 7.01 (1H, tt, ³ J=7.2 Hz, ⁴ J=1.0 Hz, CH _{Ar} PhO), 7.14 (2H, dd, ³ J=8.7 Hz, ⁴ J=1.0 Hz, 2 CH _{Ar} PhO), 7.26-7.38 (7H, m, 5 CH _{Ar} Ph, 2 CH _{Ar} PhO).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	43.8 (CH ₂ NH), 45.0 (CH ₂ N), 50.6 (CH ₂ NH-C4), 60.7 (C4), 61.4 (C5), 80.9 (C3), 116.5 (2 CH _{Ar} PhO, =CH ₂), 119.3 (=CH ₂), 122.0 (CH _{Ar} PhO), 127.8 (CH _{Ar} Ph), 127.9 (2 CH _{Ar} Ph), 128.8 (2 CH _{Ar} Ph), 129.4 (2 CH _{Ar} PhO), 131.6 (=CH), 135.8 (=CH), 137.4 (C _{Ar} Ph), 158.4 (C _{Ar} PhO), 168.7 (NC=O), 171.0 (NC=O).
IR (CHCl ₃)	3308 (2 NH), 1688 (2 NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₄ H ₂₈ N ₃ O ₃ ⁺ Calculado: 406.2125; Encontrado: 406.2125

(+)-(3R,4S,5R)-1-Alil-4-alilamino-5-bencilcarbamoyl-3-fenoxi-2-pirrolidinona, *anti*-(+)-31c



Método A. A partir de 15 mg (0.04 mmol) de la α-aminoamida β-lactámica *anti*-(+)-**29c**, y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/AcOEt 1:2), se obtuvieron 11 mg (76%) del compuesto *anti*-(+)-**31c**, como un aceite incoloro.

[α]_D = + 10.2 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 3.31 (2H, d, ³J=5.9 Hz, CH₂N), 3.58 (1H, t, ³J=4.3 Hz, H4), 3.68 (1H, dd, ²J=15.2 Hz, ³J=7.8 Hz, Ha), 3.87 (1H, d, ³J=4.5 Hz, H5), 4.40-4.47 (1H, m, Hb), 4.47 (2H, d, ³J=5.9 Hz, CH₂NH), 4.62 (1H, d, ³J=4.3 Hz, H3), 5.08-5.25 (4H, m, 2 =CH₂), 5.66-5.85 (2H, m, 2 =CH), 6.66 (1H, s_{ancho}, NH), 6.98-7.04 (3H, m, 3 CH_{Ar}), 7.24-7.37 (7H, m, 7 CH_{Ar}).

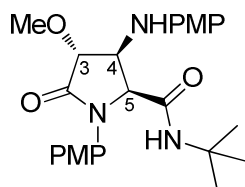
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 43.6 (CH₂NH), 44.9 (CH₂N), 49.8 (CH₂NH-C4), 61.4 (C4), 64.6 (C5), 81.2 (C3), 116.2 (2 CH_{Ar} PhO), 117.1 (=CH₂), 119.9 (=CH₂), 122.3 (CH_{Ar} PhO), 127.8 (CH_{Ar} Ph), 127.9 (2 CH_{Ar} Ph), 128.8 (2 CH_{Ar} Ph), 129.5 (2 CH_{Ar} PhO), 130.8 (=CH), 135.2 (=CH), 137.5 (C_{Ar} Ph), 157.6 (C_{Ar} PhO), 169.0 (NC=O), 170.7 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3285 (2 NH), 1700, 1660 (2 NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₂₈N₃O₃⁺
(ESI) Calculado: 406.2125; Encontrado: 406.2138

(+)-(3R,4S,5S)-5-terc-Butilcarbamoyl-3-metoxi-1-(p-metoxifenil)-4-(p-metoxifenilamino)-2-pirrolidinona, *sin*-(+)-31d, y (+)-(3R,4S,5R)-5-terc-Butilcarbamoyl-3-metoxi-1-(p-metoxifenil)-4-(p-metoxifenilamino)-2-pirrolidinona, *anti*-(+)-31d

A partir de 72 mg (0.16 mmol) de la mezcla inseparable de α-aminoamidas β-lactámicas **29e**, se aisló el producto **31d** como una mezcla de isómeros *sin*/*anti* en proporción 64:36. Tras separación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/AcOEt 2:1), se obtuvieron 31 mg (51%) del compuesto *sin*-(+)-**31d** y 21 mg (28%) del compuesto *anti*-(+)-**31d**.



Isómero *sin*-(+)-**31d** (**M**, menos polar).

Aceite coloreado.

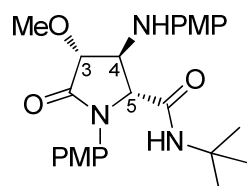
[α]_D = + 91.9 (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.15 (9H, s, Me₃C), 3.72 (3H, s, MeO), 3.75 (3H, s, MeO), 3.78 (3H, s, MeO), 4.27-4.33 (1H, m, H4), 4.39 (1H, d, ³J=8.3 Hz, H5), 4.42 (1H, d, ³J=7.0 Hz, H3), 5.29 (1H, s_{ancho}, NH), 6.65 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 6.81 (2H, AA'BB', 2 CH_{Ar} PMP), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.29 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN 28.2 (Me_3C), 52.0 (CMe_3), 55.4 (MeO), 55.8 (MeO), 57.2 (C_4), 59.4 (MeO-C3), 64.5 (C_5), 80.9 (C_3), 114.3 (2 CH_{Ar} PMP), 114.4 (2 CH_{Ar} PMP), 115.2 (2 CH_{Ar} PMP), 124.8 (CH_{Ar} PMP), 130.7 (C_{Ar} PMP), 140.1 (C_{Ar} PMP), 152.8 (C_{Ar} PMP), 158.0 (C_{Ar} PMP), 167.5 (NC=O), 170.8 (NC=O).
 CDCl_3 , 25°C)

IR (CHCl_3) 3340 (2 NH), 1692 (2 NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5^+$
 (ESI) Calculado: 442.2336; Encontrado: 442.2332



Isómero ***anti*-(+)-31d** (m, más polar).

Sólido marrón.

P.f. 85-87 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} = +22.1$ (c 1.0, CHCl_3).

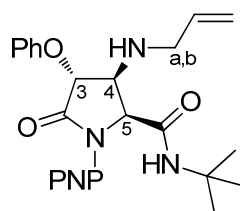
^1H -RMN 1.19 (9H, s, Me_3C), 3.62 (3H, s, MeO-C3), 3.75 (3H, s, MeO), 3.76 (3H, s, MeO), 3.90 (1H, d, $^3J=3.6$ Hz, H5), 4.09 (1H, s_{ancho} , H4), 4.30 (1H, d, $^3J=3.2$ Hz, H3), 6.06 (1H, s_{ancho} , NH), 6.79 (4H, s_{ancho} , 4 CH_{Ar} PMP), 6.85 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.38 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).
 CDCl_3 , 25°C)

^{13}C -RMN 28.3 (Me_3C), 51.5 (CMe_3), 55.4 (MeO), 55.6 (MeO), 58.1 (C_4), 58.7 (MeO-C3), 68.4 (C_5), 83.6 (C_3), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 115.0 (2 CH_{Ar} PMP), 115.7 (2 CH_{Ar} PMP), 123.6 (CH_{Ar} PMP), 130.0 (C_{Ar} PMP), 139.2 (C_{Ar} PMP), 153.3 (C_{Ar} PMP), 157.7 (C_{Ar} PMP), 168.0 (NC=O), 170.3 (NC=O).
 CDCl_3 , 25°C)

IR (KBr) 3340 (2 NH), 1696 (2 NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5^+$
 (ESI) Calculado: 442.2336; Encontrado: 442.2341

(+)-(3*R*,4*S*,5*S*)-4-Alilamino-5-*terc*-butilcarbamoil-3-fenoxi-1-(*p*-nitrofenil)-2-pirrolidinona, *sin*-(+)-31e.



A partir de 38 mg (0.08 mmol) de la α -aminoamida β -lactámica *sin*-(+)-**29f**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 17 mg (45%) del compuesto *sin*-(+)-**31e** como un aceite amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}} = +151.1$ (c 2.0, CHCl_3).

^1H -RMN 1.40 (9H, s, Me_3C), 3.41 (1H, dd, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, Ha), 3.50 (1H, dd, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, Hb), 3.86 (1H, dd, $^3J=9.4$ Hz, $^3J=7.9$ Hz, H4), 4.46 (1H, d, $^3J=7.9$ Hz, H5), 5.15-5.28 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 5.23 (1H, d, $^3J=9.5$ Hz, H3), 5.82-5.95 (1H, m, $=\text{CH}$), 6.04 (1H, s_{ancho} , NH), 7.05 (1H, t, $^3J=7.3$ Hz, CH_{Ar} PhO), 7.16 (2H, d, $^3J=7.8$ Hz, 2 CH_{Ar} PhO), 7.30-7.35 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO), 7.78 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNP), 8.24 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PNP).
 CDCl_3 , 25°C)

^{13}C -RMN 28.6 (Me_3C), 50.7 (CH_2NH), 52.6 (CMe_3), 60.2 (C_4), 63.4 (C_5), 80.6 (C_3), (75 MHz, 116.3 (2 CH_{Ar} PhO), 116.6 ($=\text{CH}_2$), 120.2 (2 CH_{Ar} PNP), 122.4 (CH_{Ar} PhO), CDCl_3 , 25°C) 124.7 (2 CH_{Ar} PNP), 129.5 (2 CH_{Ar} PhO), 135.7 ($=\text{CH}$), 143.7 (C_{Ar} PNP), 144.2 (C_{Ar} PNP), 158.2 (C_{Ar} PhO), 167.0 ($\text{NC}=\text{O}$), 171.1 ($\text{NC}=\text{O}$).

IR (CHCl_3) 3347 (2 NH), 1718 (2 $\text{NC}=\text{O}$).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5^+$
(ESI) Calculado: 453.2132; Encontrado: 453.2149

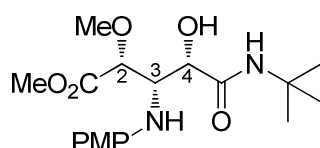
IV.3.19. Reactividad de la α -hidroxiamida *sin*-(+)-**30a** con $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Sobre una disolución de la α -hidroxiamida *sin*-(+)-**30a** (51 mg, 0.15 mmol) en DCE anhidro (1.5 mL), en atmósfera de argón, se añadió cantidad catalítica de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4 mg, 0.015 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en tubo cerrado durante 21h. Concluida la reacción, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se hidrolizó con 0.15 mL de una disolución saturada de NH_4Cl y a fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 4 mL). La fase orgánica se lavó con 5 mL de una disolución saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/ AcOEt en proporción 1:1, obteniéndose 12 mg (23%) de la lactona *sin*-(+)-**32a** como un sólido poco coloreado (veáanse datos de caracterización del compuesto en el apartado IV.3.22).

IV.3.20. Reactividad de la α -hidroxiamida *sin*-(+)-**30a** en medio ácido

Sobre una disolución de la α -hidroxiamida *sin*-(+)-**30a** (39 mg, 0.12 mmol) en metanol (2.7 mL) se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (1.4 mL) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación durante 2 horas. Entonces, se neutralizó el crudo de reacción hasta pH neutro adicionando una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (6 mL) y NaHCO_3 sólido. El metanol se eliminó por destilación a presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (5 x 12 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/ AcOEt en proporción 1:1, obteniéndose 32 mg (73%) del aminoéster (-)-**33**.

(-)-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-*terc*-Butilcarbamoil-4-hidroxi-2-metoxi-3-(*p*-metoxifenilamino)-butirato de metilo, (-)-**33**



Aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -6.0$ (c 0.6, CHCl_3).

^1H -RMN 1.29 (9H, s, Me_3C), 3.50 (3H, s, MeO), 3.51 (3H, s, MeO), 3.73 (3H, s, MeO), (300 MHz, 4.17 (1H, dd, $^3J=4.1$ Hz, $^3J=2.5$ Hz, H3), 4.21 (1H, d, $^3J=4.2$ Hz, H4), CDCl_3 , 25°C) 4.29 (1H, d, $^3J=2.3$ Hz, H2), 6.44 (1H, s_{ancho} , NH), 6.68 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.75 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN 28.5 (Me_3C), 51.0 (CMe_3), 51.9 (MeO_2C), 55.6 (MeO), 58.9 (MeO-C2), 59.7 (75 MHz, (C3), 71.1 (C4), 80.2 (C2), 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 116.3 (2 CH_{Ar} PMP), 140.3 (C_{Ar} PMP), 153.2 (C_{Ar} PMP), 170.2 (C=O), 170.8 (C=O).
 CDCl_3 , 25°C)

IR (CHCl_3) 3391 (OH, 2 NH), 1746, 1659 (OC=O , NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6^+$
 (ESI) Calculado: 369.2020; Encontrado: 369.2012

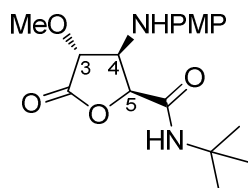
IV.3.21. Reactividad de la α -hidroxiamida *sin*-(+)-**30a** en medio básico

Sobre una disolución de la α -hidroxiamida *sin*-(+)-**30a** (21 mg, 0.06 mmol) en metanol (1.43 mL), en atmósfera de argón, se añadió metóxido sódico (3 mg, 0.06 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación durante 6 horas. Concluida la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/AcOEt en proporción 1:1, obteniéndose 11 mg (47%) del aminoéster (–)-**33** y 7 mg (32%) de la lactona *sin*-(+)-**32a** (veáanse datos de caracterización del compuesto en el apartado IV.3.22).

IV.3.22. Procedimiento general de síntesis de γ -butirolactonas **32**

Sobre una disolución de la correspondiente α -hidroxiamida **30** (1 mmol) en metanol (23 mL) se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (12 mL), a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Entonces, se neutralizó el crudo de reacción hasta pH neutro adicionando una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL) y NaHCO_3 sólido. El metanol se eliminó por destilación a presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (5 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tolueno anhidro (25 mL) y se añadió cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico (0.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2h. Entonces, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). El conjunto de extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

(+)-(3*R*,4*S*,5*S*)-5-*terc*-Butilcarbamoil-3-metoxi-4-(*p*-metoxifenilamino)- γ -butirolactona, *sin*-(+)-**32a**



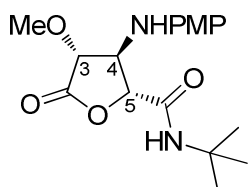
A partir de 31 mg (0.09 mmol) de la α -hidroxiamida β -lactámica *sin*-(+)-**30a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 23 mg (73%) del compuesto *sin*-(+)-**32a** como un sólido poco coloreado.

P.f. 143-145 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} = + 51.1$ (c 0.4, CHCl_3).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.35 (9H, s, Me ₃ C), 3.63 (3H, s, MeO-C3), 3.77 (3H, s, MeO), 4.20 (1H, d, ³ J=6.4 Hz, H3), 4.30 (1H, t, ³ J=6.5 Hz, H4), 4.95 (1H, d, ³ J=6.7 Hz, H5), 5.92 (1H, s _{ancho} , NH), 6.75 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 6.84 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	28.5 (Me ₃ C), 52.3 (CMe ₃), 55.7 (MeO), 58.8 (C4), 59.1 (MeO-C3), 77.2 (C5), 79.2 (C3), 115.0 (2 CH _{Ar} PMP), 115.6 (2 CH _{Ar} PMP), 139.6 (C _{Ar} PMP), 153.5 (C _{Ar} PMP), 165.8 (C=O), 172.1 (C=O).
IR (KBr)	3363 (2 NH), 1790 (OC=O), 1679 (NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₅ ⁺ Calculado: 337.1758; Encontrado: 337.1752

(+)-(3R,4S,5R)-5-terc-Butilcarbamoil-3-metoxi-4-(p-metoxifenilamino)-γ-butirolactona, anti-(+)-32a

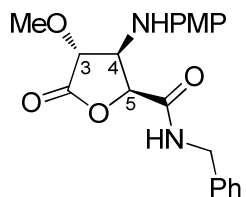


A partir de 29 mg (0.09 mmol) de la α-hidroxiamida β-lactámica *anti*-(+)-**30a**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 10 mg (34%) del compuesto *anti*-(+)-**32a** como un aceite coloreado.

[α]_D = + 20.6 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	1.37 (9H, s, Me ₃ C), 3.62 (3H, s, MeO-C3), 3.77 (3H, s, MeO), 3.93 (1H, d, ³ J=5.1 Hz, H3), 4.15 (1H, t, ³ J=5.1 Hz, H4), 4.55 (1H, d, ³ J=5.4 Hz, H5), 6.10 (1H, s _{ancho} , NH), 6.82 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	28.6 (Me ₃ C), 51.8 (CMe ₃), 55.6 (MeO), 58.9 (MeO-C3), 61.0 (C4), 78.2 (C5), 81.3 (C3), 114.8 (2 CH _{Ar} PMP), 117.0 (2 CH _{Ar} PMP), 139.0 (C _{Ar} PMP), 154.0 (C _{Ar} PMP), 166.6 (C=O), 171.9 (C=O).
IR (CHCl ₃)	3344 (2 NH), 1792 (OC=O), 1672 (NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₅ ⁺ Calculado: 337.1758; Encontrado: 337.1758

(+)-(3R,4S,5S)-5-Bencilcarbamoil-3-metoxi-4-(p-metoxifenilamino)-γ-butirolactona, sin-(+)-32b

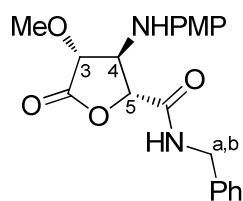


A partir de 28 mg (0.08 mmol) de la α-hidroxiamida β-lactámica *sin*-(+)-**30b**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:2), se obtuvieron 13 mg (47%) del compuesto *sin*-(+)-**32b** como un aceite poco coloreado.

[α]_D = + 70.5 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.63 (3H, s, MeO-C3), 3.76 (3H, s, MeO), 4.12 (1H, d, ³ J=6.0 Hz, H3), 4.33 (1H, t, ³ J=6.3 Hz, H4), 4.46 (2H, d, ³ J=5.8 Hz, CH ₂ NH), 5.06 (1H, d, ³ J=6.6 Hz, H5), 6.54 (1H, t, ³ J=5.6 Hz, NH), 6.62 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 6.79 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.18-7.21 (2H, m, 2 CH _{Ar} Ph), 7.30-7.36 (3H, m, 3 CH _{Ar} Ph).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	43.6 (CH ₂ NH), 55.6 (MeO), 58.9 (C4), 59.1 (MeO-C3), 77.3 (C5), 79.2 (C3), 115.0 (2 CH _{Ar} PMP), 115.7 (2 CH _{Ar} PMP), 127.8 (2 CH _{Ar} Ph), 127.9 (CH _{Ar} Ph), 128.9 (2 CH _{Ar} Ph), 136.8 (C _{Ar} Ph), 139.3 (C _{Ar} PMP), 153.5 (C _{Ar} PMP), 166.5 (C=O), 171.9 (C=O).
IR (CHCl ₃)	3358 (2 NH), 1790 (OC=O), 1673 (NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ ⁺ Calculado: 371.1601; Encontrado: 371.1598

(–)-(3*R*,4*S*,5*R*)-5-Bencilcarbamoyl-3-metoxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-γ-butirolactona, *anti*-(–)-32b

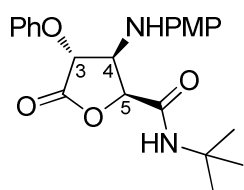


A partir de 40 mg (0.11 mmol) de la α-hidroxiamida β-lactámica *anti*-(+)-**30b**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 17 mg (42%) del compuesto *anti*-(–)-**32b** como un sólido blanco.

P.f. 161-163 °C.

[α]_D = – 10.6 (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	3.57 (3H, s, MeO-C3), 3.77 (3H, s, MeO), 3.90 (1H, d, ³ J=4.7 Hz, H3), 4.24 (1H, t, ³ J=4.7 Hz, H4), 4.42 (1H, dd, ² J=14.7 Hz, ³ J=5.7 Hz, Ha), 4.55 (1H, dd, ² J=14.8 Hz, ³ J=6.2 Hz, Hb), 4.71 (1H, d, ³ J=4.9 Hz, H5), 6.70 (1H, t, ³ J=5.4 Hz, NH), 6.83 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 6.86 (2H, AA'XX', 2 CH _{Ar} PMP), 7.25-7.38 (5H, m, 5 CH _{Ar} Ph).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C)	43.2 (CH ₂ NH), 55.6 (MeO), 58.9 (MeO-C3), 60.9 (C4), 78.8 (C5), 81.0 (C3), 114.9 (2 CH _{Ar} PMP), 116.9 (2 CH _{Ar} PMP), 127.77 (2 CH _{Ar} Ph), 127.81 (CH _{Ar} Ph), 128.8 (2 CH _{Ar} Ph), 137.0 (C _{Ar} Ph), 138.9 (C _{Ar} PMP), 154.0 (C _{Ar} PMP), 167.4 (C=O), 171.8 (C=O).
IR (KBr)	3341 (2 NH), 1793 (OC=O), 1667 (NC=O).
HRMS (ESI)	[M+H] ⁺ C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ ⁺ Calculado: 371.1601; Encontrado: 371.1598

(+)-(3R,4S,5S)-5-terc-Butilcarbamoil-3-fenoxi-4-(p-metoxifenilamino)-γ-butirolactona, sin-(+)-32c

A partir de 26 mg (0.07 mmol) de la α-hidroxiamida β-lactámica *sin*-(+)-**30c**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 15 mg (57%) del compuesto *sin*-(+)-**32c** como un aceite poco coloreado.

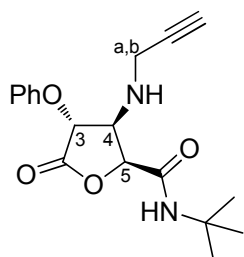
$[\alpha]_D = +87.1$ (c 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.34 (9H, s, Me₃C), 3.76 (3H, s, MeO), 4.06 (1H, s_{ancho}, NH), 4.57 (1H, t, ³J=6.7 Hz, H4), 5.03 (1H, d, ³J=6.6 Hz, H5), 5.11 (1H, d, ³J=6.9 Hz, H3), 5.86 (1H, s_{ancho}, NH), 6.67 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 6.80 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.02-7.11 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.28-7.32 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 28.4 (Me₃C), 52.4 (CMe₃), 55.7 (MeO), 59.0 (C4), 77.2, 77.3 (C5, C3), 115.0 (2 CH_{Ar} PMP), 115.7 (2 CH_{Ar} PhO), 116.6 (2 CH_{Ar} PMP), 122.9 (CH_{Ar} PhO), 129.6 (2 CH_{Ar} PhO), 139.3 (C_{Ar} PMP), 153.6 (C_{Ar} PMP), 157.6 (C_{Ar} PhO), 165.7 (C=O), 171.2 (C=O).

IR (CHCl₃) 3371 (2 NH), 1791 (OC=O), 1680 (NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₂O₅⁺
Calculado: 399.1914; Encontrado: 399.1922

(+)-(3R,4S,5S)-5-terc-Butilcarbamoil-3-fenoxi-4-propargilamino-γ-butirolactona, sin-(+)-32d

A partir de 35 mg (0.11 mmol) de la α-hidroxiamida β-lactámica *sin*-(+)-**30d**, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 1:1), se obtuvieron 18 mg (52%) del compuesto *sin*-(+)-**32d** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +73.3$ (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 1.41 (9H, s, Me₃C), 2.28 (1H, t, ⁴J=2.4 Hz, ≡CH), 3.46 (1H, dd, ²J=17.5 Hz, ⁴J=2.4 Hz, Ha), 3.60 (1H, dd, ²J=17.5 Hz, ⁴J=2.4 Hz, Hb), 4.12 (1H, dd, ³J=5.7 Hz, ³J=4.1 Hz, H4), 4.95 (1H, d, ³J=4.1 Hz, H5), 5.05 (1H, d, ³J=5.7 Hz, H3), 6.22 (1H, s_{ancho}, NH), 7.04-7.13 (3H, m, 3 CH_{Ar} PhO), 7.29-7.36 (2H, m, 2 CH_{Ar} PhO).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) 28.6 (Me₃C), 36.5 (CH₂NH), 52.3 (CMe₃), 60.5 (C4), 73.0 (≡CH), 77.0 (C5), 78.8 (C3), 80.7 (≡C), 116.2 (2 CH_{Ar} PhO), 122.8 (CH_{Ar} PhO), 129.6 (2 CH_{Ar} PhO), 157.1 (C_{Ar} PhO), 165.6 (C=O), 171.1 (C=O).

IR (CHCl₃) 3301 (2 NH), 1789 (OC=O), 1674 (NC=O).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ C₁₈H₂₃N₂O₄⁺
Calculado: 331.1652; Encontrado: 331.1643

CAPÍTULO V

CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE 3-ARILOXI-4-FORMIL- β -LACTAMAS PROMOVIDA POR YODO MOLECULAR

V.1. ANTECEDENTES

V.1.1. El yodo molecular en Síntesis Orgánica

El yodo molecular es un reactivo clásico en Química Orgánica debido a sus propiedades oxidantes y a su comportamiento como ácido de Lewis débil. Además, este reactivo presenta diversas ventajas desde el punto de vista experimental, tales como su fácil manejo, bajo coste y nula toxicidad. Estas características han contribuido en los últimos años a fomentar el estudio del yodo como catalizador de una gran variedad de procesos en Síntesis Orgánica.⁴³⁸ Entre las aplicaciones del yodo cabe citar reacciones de oxidación,⁴³⁹ reacciones de protección y desprotección de grupos funcionales,⁴⁴⁰ procesos de yodociclación,⁴⁴¹ síntesis de heterociclos⁴⁴² y formación de enlaces C-C.

Reacciones que implican formación de enlaces carbono-carbono

El yodo molecular resulta un catalizador eficaz en diversos procesos de adición nucleófila 1,2 a compuestos carbonílicos. En este tipo de reacciones se han utilizado diversos nucleófilos entre los que cabe citar aliltrimetilsilano, cianuro de trimetilsililo o compuestos aromáticos y olefinas ricos en electrones tales como indol o sililenol éteres.⁴⁴³ Asimismo, el tratamiento *one pot* de aldehídos con aminas y cianuro de trimetilsililo o aliltrimetilsilano, en presencia de cantidades catalíticas de yodo, proporciona α -aminonitrilos y homoalilaminas, respectivamente (Esquema

⁴³⁸ Para una revisión general, véanse: (a) Tekale, S. U.; Kauthale, S. S.; Dake, S. A.; Sarda, S. R.; Pawar, R. P. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 1485. (b) Togo, H.; Iida, S. *Synlett* **2006**, 2159.

⁴³⁹ Para referencias seleccionadas, véanse: (a) Mori, N.; Togo, H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5915. (b) Gogoi, P.; Konwar, D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3473. (c) Mori, N.; Togo, H. *Synlett* **2005**, 1456. (d) Shie, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1158. (e) Miller, R. A.; Hoerner, R. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 285. (f) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. *Synthesis* **2000**, 1532.

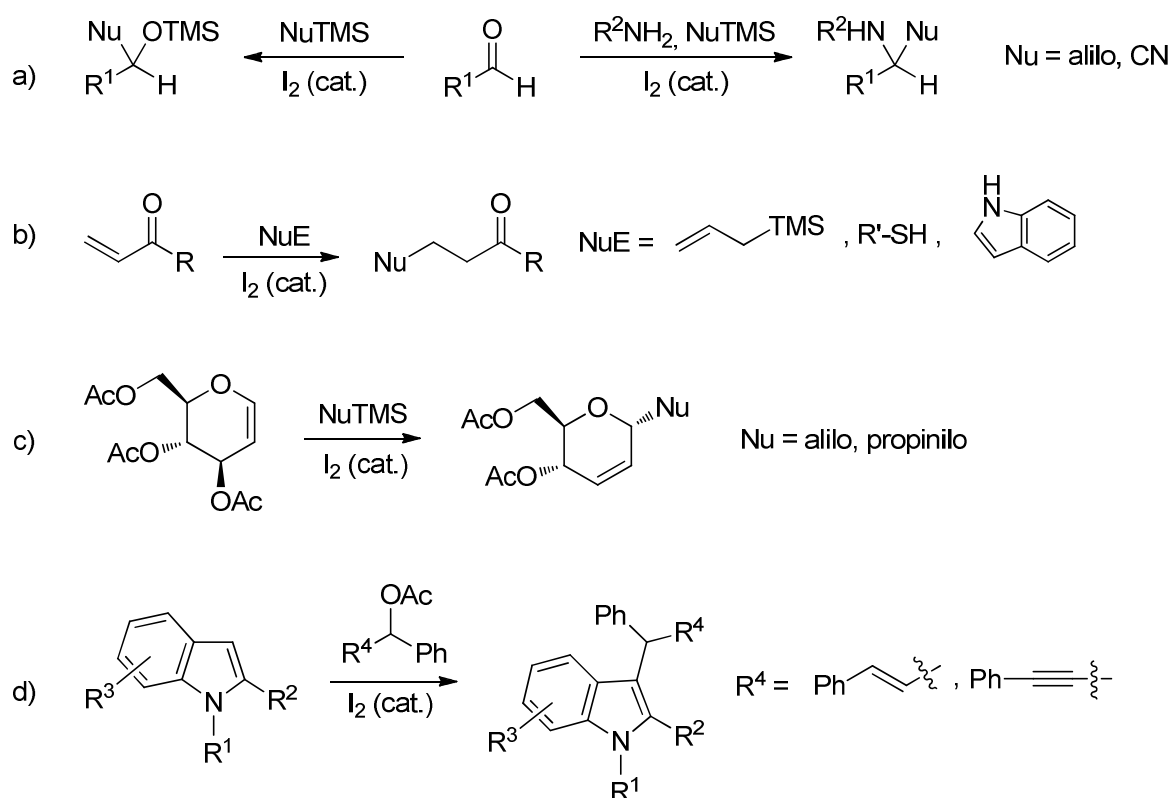
⁴⁴⁰ Para una revisión, véase: Das, S.; Borah, R.; Devi, R. R.; Thakur, A. J. *Synlett* **2008**, 2741.

⁴⁴¹ Para una revisión reciente, véase: Banerjee, A. K.; Laya, M. S.; Cabrera, E. V. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 1058.

⁴⁴² Para una revisión reciente, véase: Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5460.

⁴⁴³ (a) Lee, B. S.; Mahajan, S.; Janda, K. D. *Synlett* **2005**, 1325. (b) Bandgar, B. P.; Shaikh, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1959. (c) Yadav, J. S.; Chand, P. K.; Anjaneyulu, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3783. (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9703.

V.1a).⁴⁴⁴ Además, el yodo molecular cataliza diversos procesos de adición de Michael a compuestos carbonílicos α,β -insaturados (Esquema V.1b).⁴⁴⁵ Por otra parte, el yodo se ha utilizado como promotor de reacciones altamente estereoselectivas de alilación y propinilación de D-glucosales con aliltrimetilsilano y sililacetilenos (Esquema V.1c).⁴⁴⁶ Asimismo, también se han descrito reacciones de adición electrófila entre indoles y acetatos alílicos o propargílicos, altamente regioselectivas y catalizadas por yodo (Esquema V.1d).⁴⁴⁷



Esquema V.1

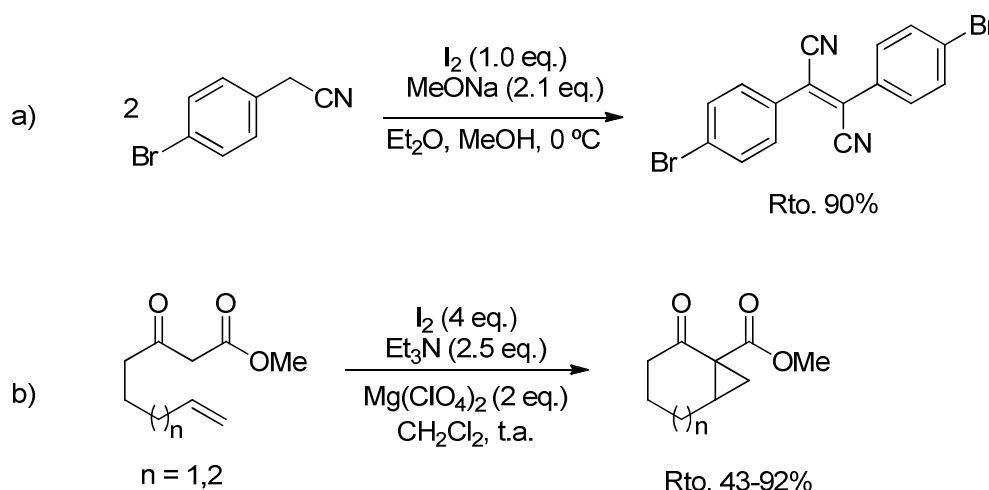
⁴⁴⁴ (a) Royer, L.; De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4595. (b) Phukan, P. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 4005.

⁴⁴⁵ (a) Ko, S.; Lin, C.; Tu, Z.; Wang, Y.; Wang, C.; Yao, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 487. (b) Chu, C.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Yao, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4971. (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sadasiv, K.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9695.

⁴⁴⁶ (a) Saeeng, R.; Sirion, U.; Sahakitpichan, P.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6211. (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Venkateshwar Rao, C.; Chand, P. K.; Prasad, A. R. *Synlett* **2001**, 1638.

⁴⁴⁷ Liu, Z.; Liu, L.; Shafiq, Z.; Wu, Y.-C.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3963.

El yodo molecular también interviene en reacciones de formación de enlaces C–C que transcurren a través de la formación de carbaniones y posterior oxidación al correspondiente radical. Un ejemplo de esta transformación es la reacción del yodo con *p*-bromofenilacetonitrilo en presencia de metóxido sódico, que proporciona el correspondiente producto de dimerización (Esquema V.2a).⁴⁴⁸ Asimismo, en la literatura se ha descrito un método estereoselectivo de ciclopropanación a partir de β -cetoésteres δ,ϵ -insaturados en reacciones de halociclación promovidas por yodo (Esquema V.2b).⁴⁴⁹



Esquema V.2

El yodo molecular se ha utilizado también en la catálisis de reacciones de sustitución nucleófila. Por ejemplo, Yadav y col. han descrito la sustitución de hidroxilo en alcoholes propargílicos aril-sustituídos catalizada por yodo (Esquema V.3a).⁴⁵⁰ La reacción transcurre sin la presencia de otros aditivos que activen el grupo hidroxilo y es compatible con nucleófilos oxigenados, tales como alcoholes alifáticos e insaturados, y con nucleófilos carbonados como compuestos aromáticos y alil- o alquínilsilanos. Además, este grupo de investigación ha descrito reacciones de alilación de acetatos bencílicos y alcoholes cinámicos catalizadas por yodo (Esquema V.3b y V.3c).⁴⁵¹ Por otra parte, el acoplamiento entre sililéteres alifáticos y alilsilanos tiene lugar en presencia de yodo molecular y tricloruro de indio como

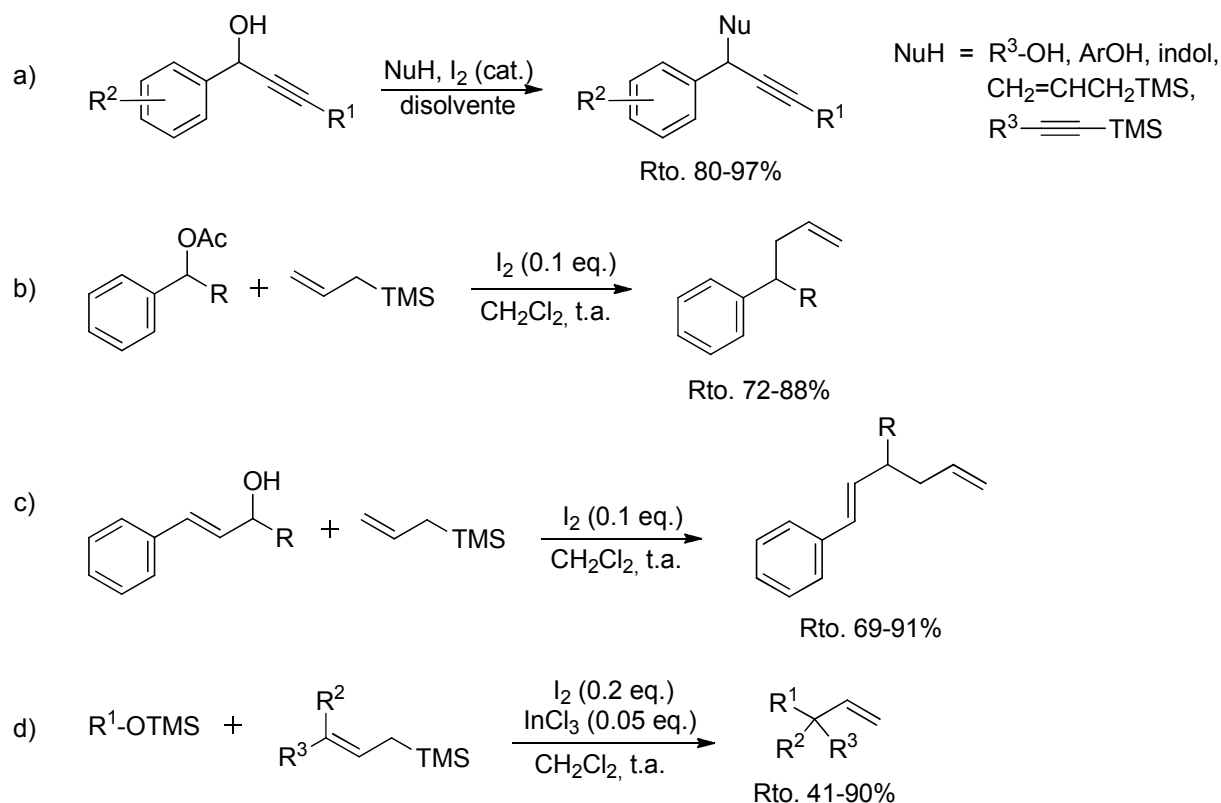
⁴⁴⁸ Yeh, H.-C.; Yeh, S.-J.; Chen, C.-T. *Chem. Commun.* **2003**, 2632.

⁴⁴⁹ Yang, D.; Gao, Q.; Lee, C.-S.; Cheung, K.-K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3271.

⁴⁵⁰ (a) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Thrimurtulu, N.; Mallikarjuna Reddy, N.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2031. (b) Srihari, P.; Bhunia, D. C.; Sreedhar, P.; Mandal, S. S.; Shyam Sunder Reddy, J.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8120.

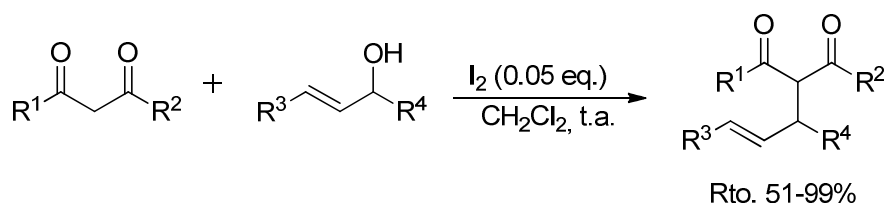
⁴⁵¹ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivas Reddy, A.; Eeshwaraiah, B. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 1500.

cocatalizadores (Esquema V.3d).⁴⁵² La reacción da buenos resultados con alquilsililéteres terciarios, secundarios o bencílicos, lo que sugiere que el proceso de sustitución nucleófila transcurre a través de la formación de un carbocatión intermedio.



Esquema V.3

Por otra parte, se ha desarrollado un proceso de alilación de compuestos 1,3-dicarbonílicos con una amplia variedad de alcoholes alílicos.⁴⁵³ Esta reacción catalizada por yodo transcurre con buenos rendimientos y elevada regioselectividad (Esquema V.4).



Esquema V.4

⁴⁵² Saito, T.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8588.

⁴⁵³ Rao, W.; Tay, A. H. L.; Goh, P. J.; Choy, J. M. L.; Ke, J. K.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 122.

V.1.2. Cromanos

El sistema de cromano (dihidrobenzopirano) es una estructura heterocíclica presente en gran cantidad de productos naturales de origen vegetal. Por ejemplo, este esqueleto lo encontramos en el antioxidante α -tocoferol (vitamina E) y en el alucinógeno tetrahidrocannabinol (THC), moléculas naturales quirales de reconocida actividad biológica (Figura V.1). Además, la incorporación de diferentes insaturaciones y/o de grupos carbonilo en el sistema de benzopirano da lugar a nuevas familias de productos naturales tales como cromenos, cromonas, cromanonas, flavonas, flavononas y cumarinas, entre otras (Figura V.1).

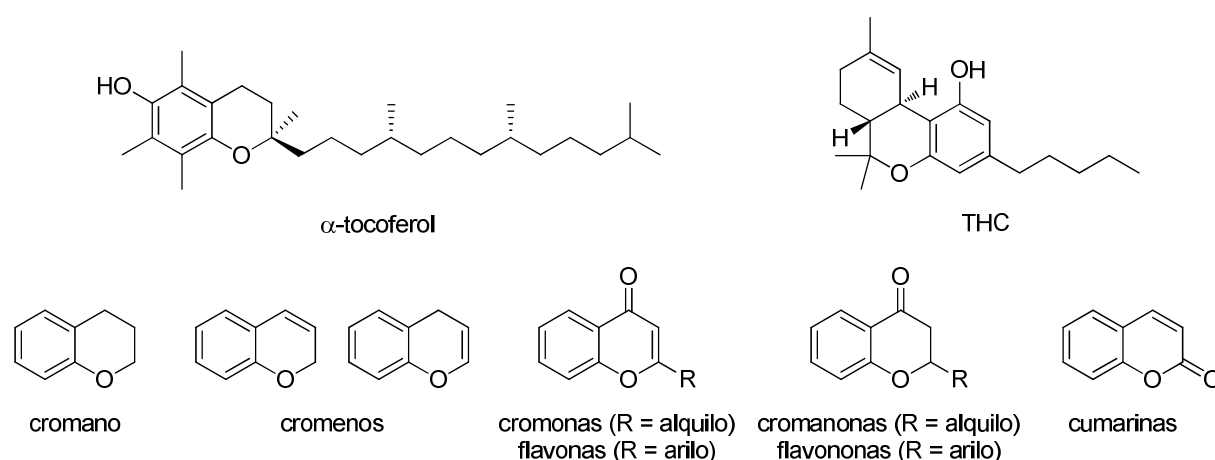


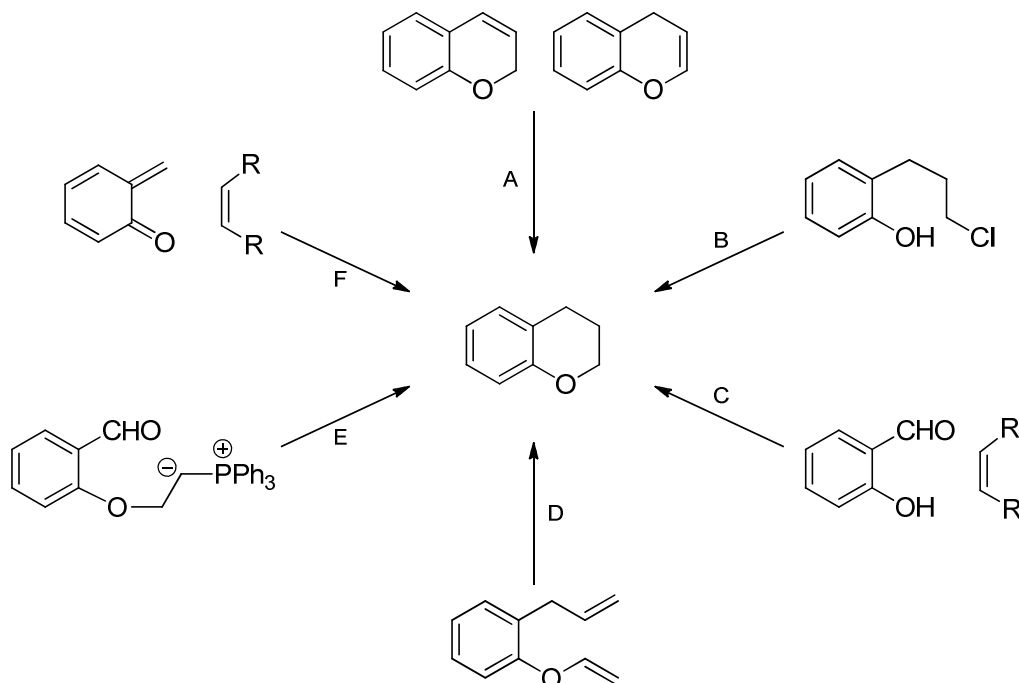
Figura V.1

Debido a su amplia representación en la naturaleza y a la variedad de actividades biológicas que presentan estos compuestos, se han realizado numerosas investigaciones sobre la síntesis de estos sistemas heterocíclicos.⁴⁵⁴ En general, se han utilizado ampliamente fenoles y salicilaldehídos para la obtención de cromenos, cuya posterior hidrogenación del doble enlace permite obtener fácilmente cromanos (A en Esquema V.5). Además, existen diferentes métodos generales para acceder directamente al sistema de cromano, tales como: síntesis de Williamson (B en Esquema V.5),⁴⁵⁵ reacciones de ciclocondensación (C en Esquema V.5),⁴⁵⁶

⁴⁵⁴ Para algunas revisiones seleccionadas, véanse: (a) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9, 561. (b) Green, J. C.; Burnett IV, G. L.; Pettus, T. R. R. *Pure Appl. Chem.* **2012**, 84, 1621. (c) Nibbs, A. E.; Scheidt, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 449. (d) Ferreira, S. B.; da Silva, F. C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 1080. (e) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1499. Para una revisión sobre síntesis asimétrica de cromanos quirales, véase: (f) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3931.

⁴⁵⁵ Nguyen, V. T. H.; Appel, B.; Langer, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7674.

metátesis de cierre de anillo (D en Esquema V.5),⁴⁵⁷ reacción secuencial de Wittig/reducción (E en Esquema V.5)⁴⁵⁸ y reacciones hetero-Diels-Alder con *o*-quinometanos (F en Esquema V.5).⁴⁵⁹



Esquema V.5

A modo de ejemplo, se recoge en el Esquema V.6 la síntesis de 4-aminocromanos tricíclicos, catalizada por yodo molecular, a partir de *o*-hidroxibenzaldiminas y dihidropiranos o dihidrofuranos, desarrollada por Lin y Wang.⁴⁶⁰ Estos autores obtuvieron buenos valores de diastereoselectividad en la mayor parte de los casos. El yodo molecular resulta ser, en este ejemplo, un catalizador ácido de Lewis óptimo para activar el enlace imínico.

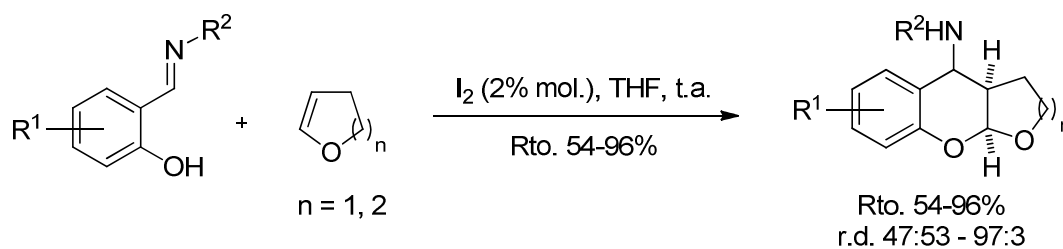
⁴⁵⁶ Varma, R. S.; Dahiya, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8038.

⁴⁵⁷ Van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9996.

⁴⁵⁸ Hanamoto, T.; Shindo, K.; Matsuoka, M.; Kiguchi, Y.; Kondo, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 103.

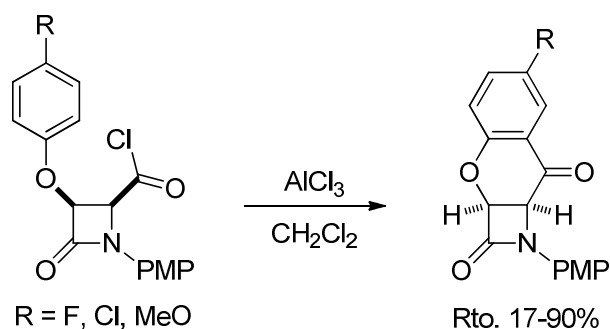
⁴⁵⁹ Bray, C. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2815.

⁴⁶⁰ Wang, J.; Xu, F.-X.; Lin, X.-F.; Wang, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5208.



Esquema V.6

Por otro lado, en la bibliografía existen escasos ejemplos de compuestos β -lactámicos fusionados al anillo de cromano, todos ellos en forma racémica. La síntesis de estos productos se ha conseguido mediante reacciones de ciclación intramolecular más específicas que las comentadas anteriormente, utilizando sustratos β -lactámicos de partida adecuadamente funcionalizados. Por ejemplo, se ha llevado a cabo la síntesis de cromonas β -lactámicas a partir de cloruros de ácido mediante reacción de Friedel-Crafts con tricloruro de aluminio (Esquema V.7).⁴⁶¹ Desafortunadamente, la utilización de este ácido de Lewis provoca también la desmetilación del grupo metoxilo presente en el anillo aromático de la cromona, reduciéndose considerablemente el rendimiento hasta el 17% para dicho producto.



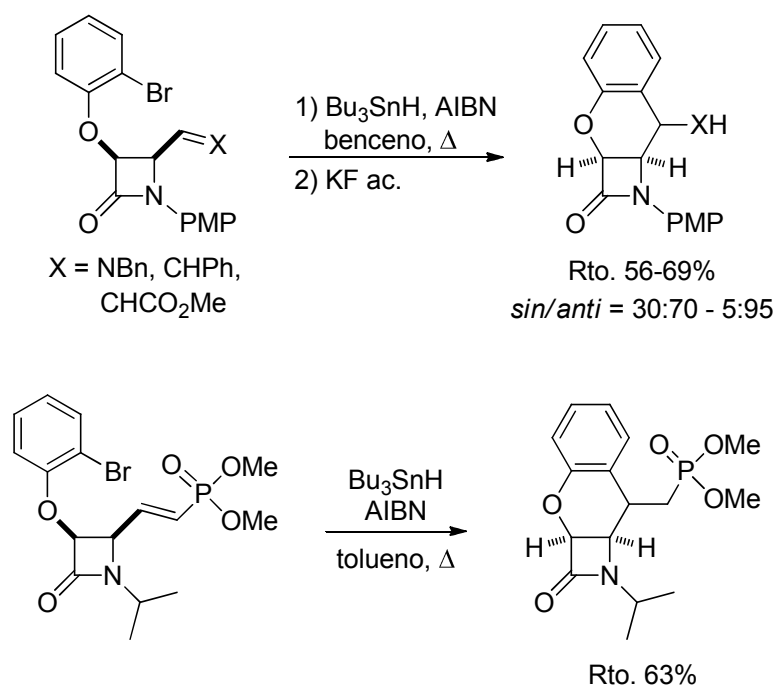
Esquema V.7

Finalmente, en nuestro grupo de investigación se ha descrito la síntesis de β -lactamas tricíclicas conteniendo el sistema de cromano mediante la reacción de ciclación radicalaria de 3-(haloariloxi)-2-azetidinonas conteniendo un doble enlace C=C o C=N en la posición C4 (Esquema V.8).⁴⁶² Más recientemente, Stevens y col. han utilizado esta misma reacción en la preparación de un híbrido β -lactama-cromano conteniendo un grupo fosfonato (Esquema V.8).⁴⁶³ En ambos casos, los productos de reacción se obtuvieron como mezclas de diastereoisómeros con buenos rendimientos.

⁴⁶¹ Bertha, F.; Fetter, J.; Kajtár-Peredy, M.; Lempert, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5567.

⁴⁶² Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Vicente, A.; Ruiz, M. P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2767.

⁴⁶³ Van der Jeught, S.; Masschelein, K. G. R.; Stevens, C. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1333.

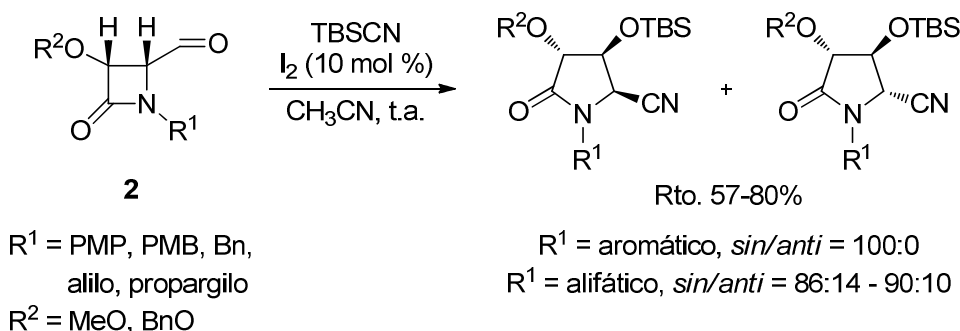


Esquema V.8

V.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

V.2.1. Reacción de sustitución electrófila aromática intramolecular en 3-ariloxi-4-formil- β -lactamas **2** promovida por I_2 /TBSCN

Con anterioridad, nuestro grupo de trabajo ha descrito la síntesis *one pot* de 5-ciano-3,4-dihidroxipirrolidin-2-onas enantioméricamente puras a partir de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos **2**, utilizando yodo molecular como catalizador y cianuro de *terc*-butildimetilsililo como reactivo (Esquema V.9).⁴⁶⁴ Posteriormente, este proceso de expansión del anillo β -lactámico se ha estudiado con otros nucleófilos sililados tales como aliltrimetilsilano, metaliltrimetilsilano o propargiltrimetilsilano dando lugar a las correspondientes γ -lactamas 5-alil, 5-metalil o 5-alenil sustituidas, respectivamente.

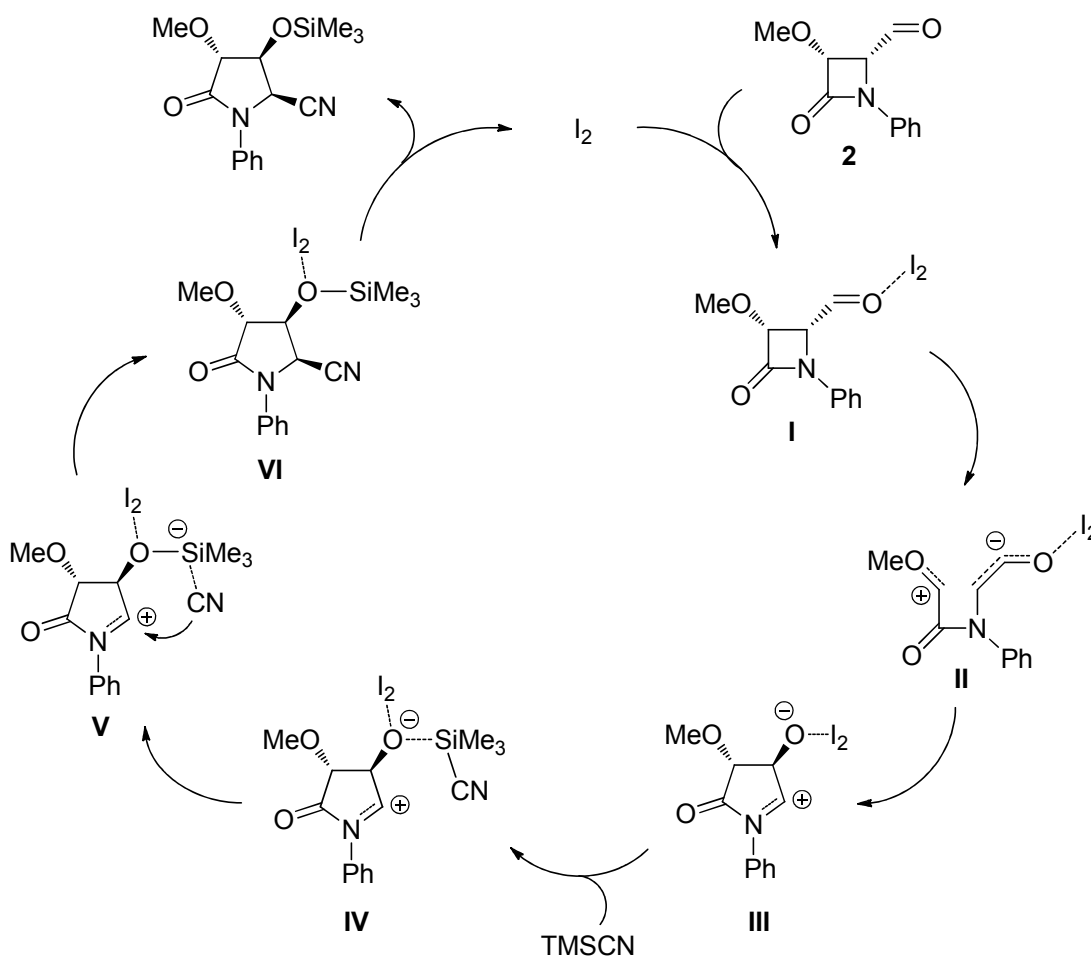


Esquema V.9

Intrigados por el mecanismo de reacción de este proceso de expansión del anillo de 2-azetidinona catalizado por yodo molecular, nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo un estudio teórico mediante cálculos DFT en colaboración con el profesor Luis R. Domingo de la Universidad de Valencia. Como resultado se propuso el mecanismo que se recoge en el Esquema V.10. Para simplificar el cálculo, se eligió una β -lactama *N*-fenil sustituida y cianuro de trimetilsililo como reactivo. La reacción se iniciaría por coordinación de la molécula de yodo (que actúa como ácido de Lewis) al oxígeno carbonílico, lo que favorece la ruptura del enlace β -lactámico C3–C4, asistida por el par de electrones sin compartir del oxígeno en C3. La formación de este intermedio zwitteriónico **II** es muy endotérmica y, en consecuencia, reversible. Su ciclación originaría el intermedio **III** que sufre el ataque del cianuro de trimetilsililo. En el intermedio **IV** el átomo de oxígeno cargado negativamente

⁴⁶⁴ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Chem. Commun.* **2008**, 615. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Synthesis* **2008**, 2835.

continúa coordinado al yodo, y la formación del enlace O–Si se refuerza mientras que la unión del cianuro al átomo de silicio se debilita progresivamente. Seguidamente desde **V** tiene lugar el ataque del cianuro al carbocatión. Dicho ataque transcurre exclusivamente por la misma cara que ocupa el sustituyente oxigenado, lo que conduce a la formación de los aductos *sin* de forma muy mayoritaria o exclusiva. Finalmente, el yodo se descoordina del átomo de oxígeno para poder entrar a formar parte de un nuevo ciclo catalítico (Esquema V.10).

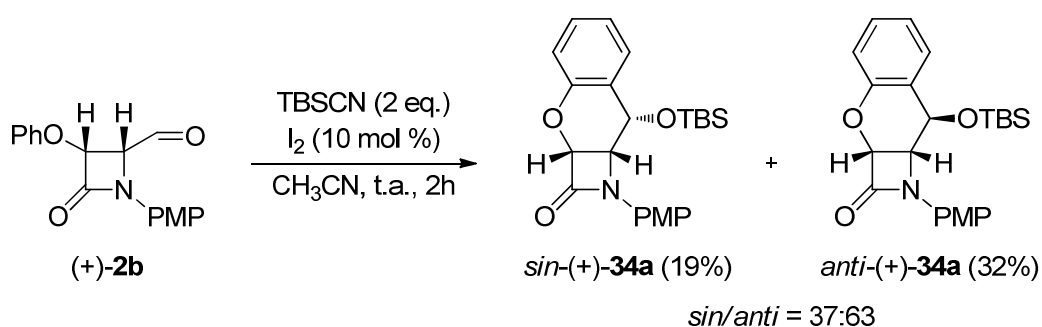


Esquema V.10

Dos conclusiones interesantes se pueden extraer de este estudio computacional: *i)* la molécula de I_2 se mantiene durante todo el ciclo catalítico sin disociar, debido a su alta energía de disociación; *ii)* la presencia de un resto alcóxido en el carbono C3 β-lactámico es requisito indispensable para que tenga lugar la expansión, puesto que el par de electrones sin compartir del átomo de oxígeno favorece la ruptura del enlace C3–C4 del anillo β-lactámico.

El proceso de expansión de las β -lactamas **2** para dar lugar a las 5-ciano-2-pirrolidinonas observadas se había estudiado exclusivamente con aldehídos β -lactámicos que presentan diferentes grupos alcoxilo en la posición C3 del anillo (MeO y BnO). Puesto que el par de electrones del átomo de oxígeno en C3 juega un papel clave en la fragmentación del anillo de 2-azetidinona, nos pareció muy interesante continuar el estudio del proceso de expansión utilizando las 3-ariloxi-4-formil- β -lactamas (+)-**2b** y (+)-**2g-i**, las cuales pueden presentar una distribución electrónica diferente, por estar directamente unido el átomo de oxígeno a un anillo aromático.

Así, cuando se hizo reaccionar el aldehído 3-fenoxi sustituido (+)-**2b** con TBSCN (2 eq.) y un 10% molar de yodo molecular, en acetonitrilo a temperatura ambiente, se obtuvieron los cromanos β -lactámicos O-sililados **34a** con un rendimiento total del 51%, en lugar de las 5-ciano-3-fenoxi-2-pirrolidinonas esperadas (Esquema V.11). Estos cromanos β -lactámicos **34a** se obtuvieron como una mezcla de isómeros *sin/anti* epímeros en la posición C4' con moderada diastereoselectividad (37:63). El cambio de reactividad observado se puede explicar a través de un proceso de ciclación de tipo Friedel-Crafts entre el anillo aromático del resto ariloxilo en C3 y el grupo formilo en C4.



Esquema V.11

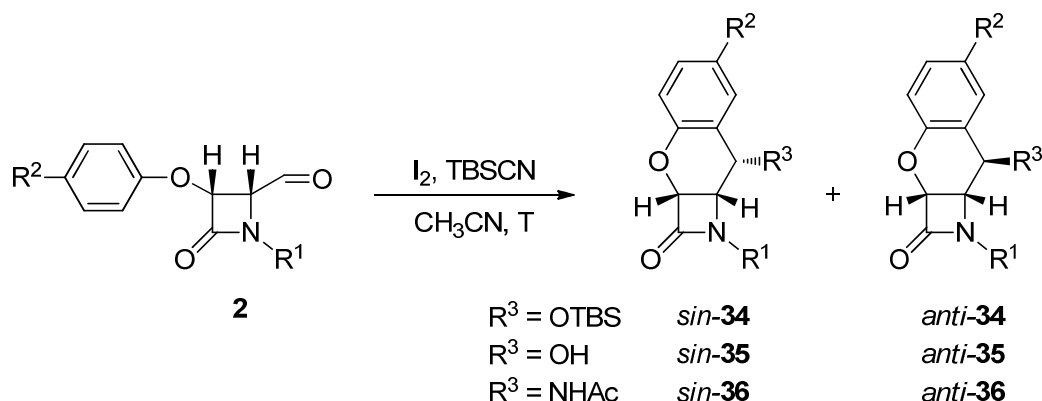
En vista de esta excepción a la reactividad general observada con los 3-alcoxi-aldehídos **2**, y dado el interés de nuestro grupo de investigación por el desarrollo de nuevos métodos catalíticos de síntesis de β -lactamas policíclicas y heterociclos de interés biológico, nos planteamos como siguiente objetivo el estudio en profundidad de este proceso de ciclación promovido por yodo molecular. De esta forma, podríamos acceder a interesantes compuestos tricíclicos enantioméricamente puros, que conjugan el anillo de β -lactama con el esqueleto de cromano, fusionando así dos heterociclos de reconocida relevancia biológica.

Con el fin de mejorar la reacción en términos de rendimiento y selectividad, decidimos incrementar la cantidad de yodo molecular utilizado como catalizador. Así, la reacción de la β -lactama (+)-**2b** con 0.5 equivalentes de yodo molecular y 2 equivalentes de TBSCN dio lugar al compuesto **34a** con un rendimiento del 85% (Tabla V.1, entrada 1). De nuevo, los cromanos β -lactámicos **34a** se obtuvieron con idéntica diastereoselectividad (*sin/anti* 37:63), observándose una aceleración en la velocidad de reacción. Cuando la mezcla de reacción se dejó evolucionar durante más tiempo del requerido (>1 hora), se observó la desililación parcial de los productos **34a** con formación de los alcoholes **35a**, así como la aparición de otros productos de naturaleza no identificada, formando parte de una mezcla compleja de reacción.

Seguidamente, decidimos analizar la influencia de la sustitución en el anillo aromático del resto ariloxilo de la posición C3, introduciendo un grupo activante ($R^2 = \text{MeO}$) o un sustituyente desactivante ($R^2 = \text{Cl}$). Para ello, utilizamos los aldehídos β -lactámicos enantioméricamente puros **2g-i**, que presentan dichos sustituyentes en posición *para* del anillo aromático.

La reacción del aldehído (+)-**2g**, que presenta un grupo activante en el anillo aromático, en las condiciones de reacción indicadas previamente, dio lugar a los cromanos β -lactámicos **35b** de forma cuantitativa tras tres días de reacción (Tabla V.1, entrada 2). En este caso, los productos de reacción se aislaron como alcoholes libres en lugar de los correspondientes análogos O-sililados **34b**. La presencia del sustituyente dador de electrones en la posición *para* del anillo aromático produjo un ligero aumento de la diastereoselectividad de la reacción (*sin/anti* 27:73) respecto a cuando se utilizó el grupo fenoxilo en C3.

Con el fin de reducir el tiempo de reacción, decidimos llevar a cabo la reacción del aldehído (+)-**2g** con yodo molecular (0.1 eq.) y TBSCN (2 eq.) a reflujo de acetonitrilo. De este modo, tras cinco horas de calefacción, se observó la conversión completa y cuantitativa del aldehído de partida en los cromanos β -lactámicos O-sililados **34b**, pero con una baja relación diastereomérica (*sin/anti* 47:53) (Tabla 1, entrada 3). Además, se aislaron en cantidades significativas los alcoholes **35b**. Afortunadamente, todos estos productos se pudieron separar perfectamente mediante cromatografía en columna.

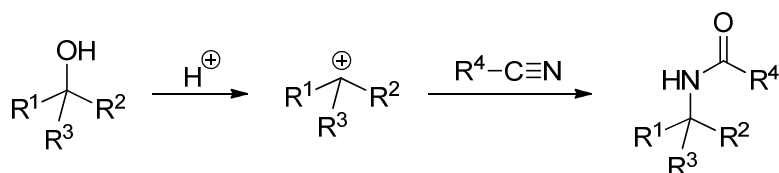
Tabla V.1. Ciclación intramolecular de 3-ariloxi-4-formil-β-lactamas **2** promovida por yodo molecular y TBSCN^a

Ent.	Aldeh.	R ¹	R ²	I ₂ (% mol.)	T (°C)	t (h)	Producto	R ³	sin/anti ^b	Rto. (%) ^c
1	(+)- 2b	PMP	H	50	25	1	34a	OTBS	37 : 63	31 : 54
2	(+)- 2g	PMP	MeO	50	25	72	35b	OH	27 : 73	27 : 73
3	(+)- 2g	PMP	MeO	10	81	5	34b	OTBS	47 : 53	34 : 38
							35b	OH	23 : 77	7 : 24
4	(+)- 2h	alilo	MeO	50	25	17	35c	OH	33 : 67	20 : 41
5	(+)- 2i	PMP	Cl	50	25	120	—	—	—	—
6	(+)- 2i	PMP	Cl	100	81	72 ^d	35d	OH	57 : 43	32 ^e
							<i>anti</i> -(+)- 36d	NHAc	0 : 100	60

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación aldehído/TBSCN 1:2 mmol. y la cantidad de yodo como promotor especificada en la tabla. ^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **34-36** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d La conversión alcanzada tras este tiempo de reacción fue del 70%. ^e Rendimiento de la mezcla inseparable de isómeros.

El proceso de ciclación intramolecular promovido por yodo resultó ser compatible con aldehídos de partida diferentemente sustituidos en la posición N1 del anillo β-lactámico. Así, la reacción del aldehído *N*-alil sustituido (+)-**2h** con TBSCN en presencia de yodo molecular (0.5 eq.) dio lugar a los cromanos β-lactámicos epímeros **35c**, con un descenso notable del rendimiento químico (61%) pero con una diastereoselectividad comparable a la observada en casos anteriores (*sin/anti* 33:67) (Tabla V.1, entrada 4). Es importante destacar la compatibilidad de las condiciones de reacción con la presencia de una doble enlace C=C, ya que no se observó ningún tipo de reactividad colateral derivada de la presencia del resto alílico.

El estudio de la reacción de ciclación de aldehídos en presencia de $I_2/TBSCN$ se extendió utilizando el aldehído (+)-**2i**, que presenta un sustituyente desactivante en la posición *para* del anillo aromático unido al oxígeno en C3. En la reacción de dicho compuesto a temperatura ambiente se recuperó el material de partida inalterado, incluso después de un tiempo prolongado (120 horas) (Tabla V.1, entrada 5). Es por ello que decidimos llevar a cabo dicha transformación utilizando condiciones más enérgicas. Así, la reacción del aldehído (+)-**2i** a reflujo de acetonitrilo y con cantidad estequiométrica de yodo molecular, dio lugar al producto **35d** con una conversión del aldehído de partida del 70% tras 72 horas de reacción (Tabla V.1, entrada 6). En este caso, los cromanos β -lactámicos **35d** se obtuvieron con bajo rendimiento (32%) y como una mezcla inseparable de epímeros *sin/anti* en la posición C4', siendo en este caso el cromano *sin*-**35d** el isómero mayoritario. Los alcoholes **35d** se obtuvieron junto con la acetamida β -lactámica *anti*-(+)-**36d** (60%) isoméricamente pura (Tabla V.1, entrada 6). La incorporación de este nuevo sustituyente acetilamino en la posición C4' se debe a la participación del propio disolvente (acetonitrilo) en la reacción mediante un proceso de tipo Ritter (Esquema V.12).⁴⁶⁵ Probablemente, el compuesto *anti*-(+)-**36d** procede de los correspondientes alcoholes **35d** intermedios formados. Este hecho podría justificar la inversión de la diastereoselectividad observada para los cromanos **35d** favorable hacia el isómero *sin*, admitiendo la mayor participación del aducto *anti*-**35d** en la reacción de Ritter.



Esquema V.12

Por lo tanto, el proceso de ciclación intramolecular promovido por $I_2/TBSCN$ en las 3-ariloxi-4-formil- β -lactamas **2** está claramente influenciado por la sustitución del anillo aromático situado en la posición C3. La reacción tiene lugar fácilmente a temperatura ambiente con grupos dadores de electrones ($R^2 = \text{MeO}$) en posición *para* del anillo aromático o bien sin sustitución alguna en dicha posición ($R^2 = \text{H}$). Sin embargo, cuando existe un sustituyente desactivante ($R^2 = \text{Cl}$) en posición *para* del

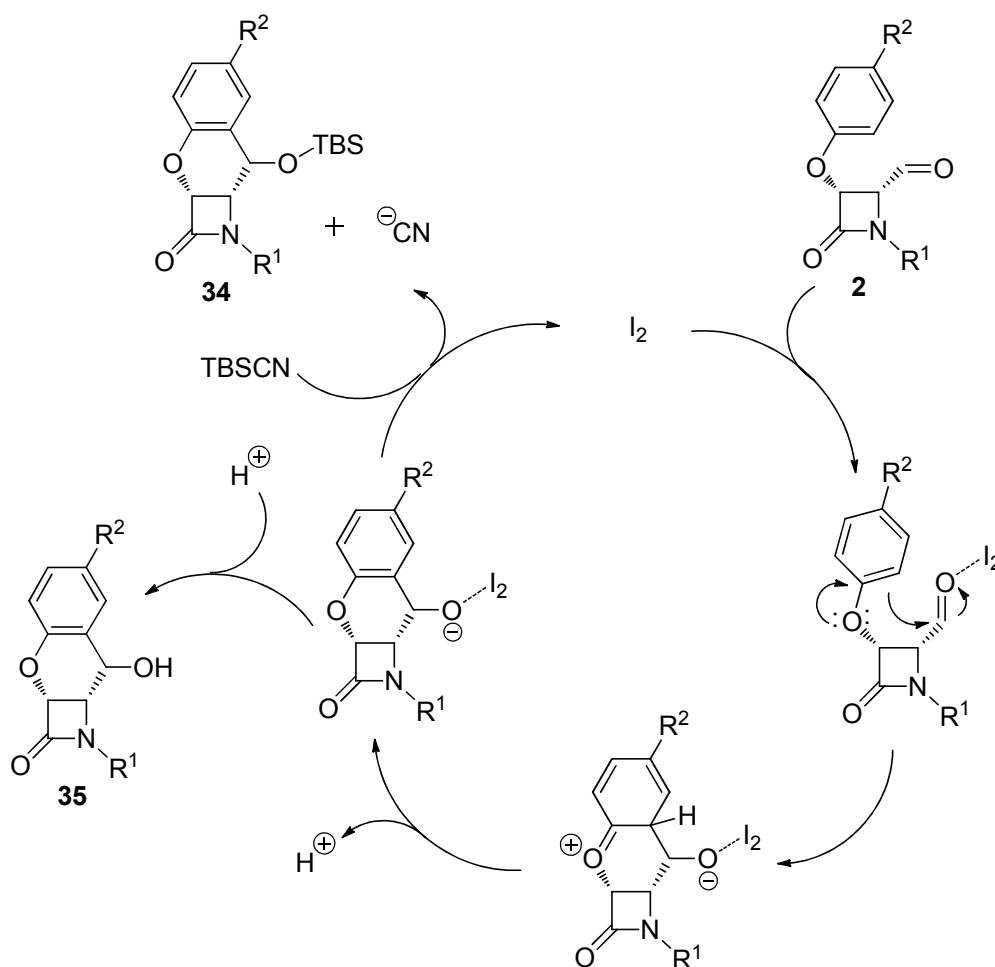
⁴⁶⁵ (a) Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045. Para una revisión reciente sobre la reacción de Ritter, véase: (b) Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 19.

anillo aromático, el proceso de ciclación no tiene lugar o transcurre parcialmente en condiciones de reacción más drásticas.

Como se ha comentado anteriormente, la reacción de los aldehídos 3-alcoxi-sustituidos con el sistema I_2 /TBSCN evolucionan a productos de expansión del anillo β -lactámico por fragmentación del enlace C3–C4. Sin embargo, este tipo de ruptura no se ha observado en los aldehídos 3-ariloxi-sustituidos, los cuales evolucionan a través de un proceso de ciclación intramolecular. Por lo tanto, nos encontramos ante un caso claro de competencia expansión vs. ciclación, modulada por el carácter alifático o aromático del grupo oxigenado en C3 de los aldehídos β -lactámicos **2**, respectivamente.

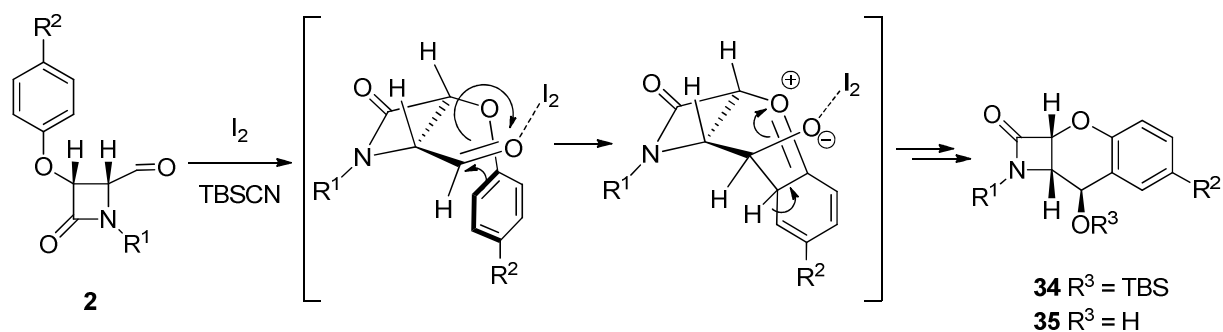
La disponibilidad del par de electrones sin compartir del átomo de oxígeno en las 3-ariloxi- β -lactamas (+)-**2b** y (+)-**2g-i** es baja debido a que, en esta ocasión, se deslocaliza mayoritariamente hacia el anillo aromático. Este hecho explicaría la reacción de sustitución electrófila aromática que ocurre en estos aldehídos, en lugar del proceso de expansión que se observa en los análogos 3-alcoxi-sustituidos. En el Esquema V.13 se muestra un mecanismo razonable para la reacción de ciclación de tipo Friedel-Crafts promovida por yodo.

El yodo actúa como catalizador ácido de Lewis. La coordinación del yodo molecular al oxígeno carbonílico en el sustrato de partida incrementa la electrofilia del grupo carbonilo, promoviendo la reacción de sustitución electrófila aromática. Esta reacción está favorecida por la adecuada disposición del anillo aromático, la formación de un nuevo ciclo de seis miembros y la estabilidad del intermedio de tipo Wheland obtenido, estabilizado por el par de electrones del heteroátomo en posición α . A continuación, la desprotonación de dicho intermedio originaría un nuevo intermedio que, finalmente, da lugar a los compuestos **34** a través de un proceso de intercambio de yodo por silicio. Asimismo, los compuestos **35** se obtienen también a partir de dicho intermedio por protonación y salida concurrente del catalizador (Esquema V.13).



Esquema V.13

Por otro lado, en el Esquema V.14 se muestra la geometría más probable del intermedio de reacción, que explicaría la configuración *anti* preferente observada en los compuestos **34** y **35** mayoritarios. Así, el modelo de estado de transición de seis miembros representado, con minimización de interacciones, sería el responsable de la configuración del nuevo centro estereogénico creado en la posición C4' de los cromanos *anti* **34** y **35**.



Esquema V.14

V.2.2. Influencia del reactivo sililante en la ciclación intramolecular promovida por yodo de 3-ariloxi-4-formil- β -lactamas **2**

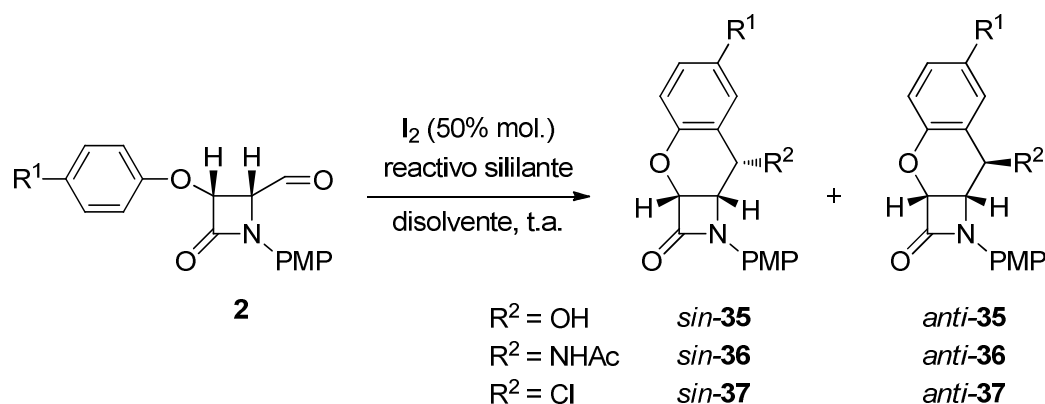
Uno de los aspectos que más llama la atención en el proceso de ciclación de los aldehídos 3-ariloxi-sustituídos **2** es el papel del cianuro de *tert*-butildimetilsililo en la reacción, puesto que el grupo ciano no queda integrado en la estructura de los productos obtenidos. Debido a ello, decidimos llevar a cabo diferentes ensayos con el fin de esclarecer su implicación en el proceso.

De este modo, se llevaron a cabo varios ensayos en blanco en ausencia del reactivo sililante TBSCN, utilizando los aldehídos (+)-**2b** y (+)-**2g** y un 50 % molar de yodo molecular en acetonitrilo. Tanto a temperatura ambiente como a reflujo, no se observó evolución alguna en ninguno de estos ensayos, recuperándose íntegramente el material de partida en todos los casos. Análogamente, la reacción de los aldehídos (+)-**2b** y (+)-**2g** en ausencia de yodo molecular, utilizando exceso de TBSCN (2 eq.) en acetonitrilo no dio lugar a los productos de reacción. Estos hechos ponen de manifiesto la actuación conjunta del I₂ con un reactivo sililante para que pueda promoverse la reacción de ciclación intramolecular. En vista de estos resultados, decidimos reemplazar el TBSCN por otros agentes sililantes diferentes, manteniendo la misma cantidad de yodo molecular que en casos anteriores (0.5 eq.). Los resultados más significativos se recogen en la Tabla V.2.

La reacción del aldehído (+)-**2b** con trimetilsililazida en acetonitrilo a temperatura ambiente dio lugar a la recuperación del material de partida inalterado tras 240 horas de reacción (Tabla V.2, entrada 1). Sin embargo, cuando este mismo aldehído β -lactámico (+)-**2b** se hizo reaccionar con cloruro de trimetilsililo en las mismas condiciones, se observó una conversión próxima al 50%, obteniendo los alcoholes **35a** con elevada diastereoselectividad pero bajo rendimiento (*sin/anti* 16:84, 32%) (Tabla V.2, entrada 2). A diferencia de lo ocurrido cuando se utilizó TBSCN, en esta ocasión los productos se aislaron en forma de alcohol, posiblemente debido a la mayor labilidad del enlace O–TMS.

Por otra parte, en la reacción del aldehído *p*-metoxifeniloxi-sustituído (+)-**2g** con aliltrimetilsilano y yodo molecular se observó la conversión completa del material de partida en seis horas de reacción (Tabla V.2, entrada 3). Este cambio significa una notable reducción de los tiempos de reacción respecto a cuando se utilizó TBSCN, si bien se obtuvieron peores resultados en términos de rendimiento y selectividad en los productos **35b** (*sin/anti* 47:53, 47%) (Tabla V.2, entrada 3).

Tabla V.2. Ensayos de ciclación intramolecular de 3-ariloxy-4-formil-β-lactamas **2** promovida por yodo molecular con otros reactivos sililantes^a



Ent.	Aldeh.	R ¹	Reactivo	Disolv.	t (h)	Producto	R ²	sin/anti ^b	Rto. (%) ^c
1	(+)- 2b	H	TMSN ₃	MeCN	240	—	—	—	—
2	(+)- 2b	H	TMSCl	MeCN	96 ^d	35a	OH	16 : 84	5 : 27
3	(+)- 2g	MeO	TMS-CH=CH ₂	MeCN	6	35b	OH	47 : 53	22 : 25
4	(+)- 2b	H	TBSCl	MeCN	48	35a	OH	22 : 78	10 : 36
						<i>anti</i> -(+)- 36a	NHAc	0 : 100	22
5	(+)- 2g	MeO	TBSCl	MeCN	24	35b	OH	70 : 30	14 : 6
						<i>anti</i> -(+)- 36b	NHAc	0 : 100	12
						<i>anti</i> -(+)- 37b	Cl	0 : 100	41
6	(+)- 2g	MeO	TBSCl	CH ₂ Cl ₂	38	<i>sin</i> -(+)- 35b	OH	100 : 0	20
						<i>anti</i> -(+)- 37b	Cl	0 : 100	63
7	(+)- 2b	H	TBSCl	CH ₂ Cl ₂	72	35a	OH	37 : 63	14 : 24
						<i>anti</i> -(+)- 37a	Cl	0 : 100	16

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando una relación aldehído/yodo/reactivo sililante 1:0.5:2 mmol.

^b Relación obtenida por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción antes de la purificación. ^c Rendimiento de productos **35-37** aislados puros con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^d La conversión alcanzada tras este tiempo de reacción fue del 50%.

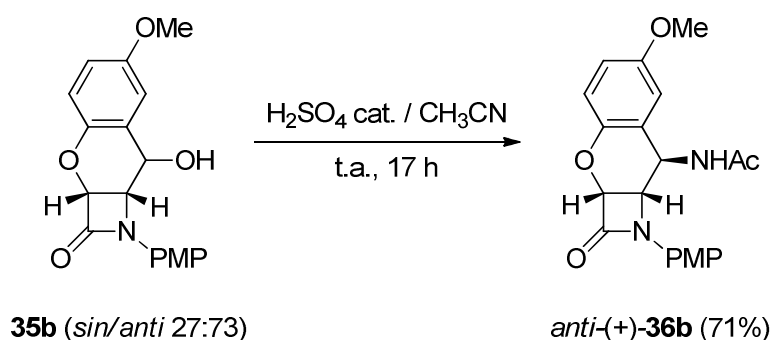
A continuación, decidimos utilizar como reactivo sililante otro compuesto con el grupo *terc*-butildimetilsililo, pero con un resto diferente al cianuro. De este modo, se ensayó la reacción del aldehído (+)-**2b** con TBSCl, en presencia de yodo molecular, observando la formación de los alcoholes β -lactámicos tricíclicos **35a** con un 46% de rendimiento y buena selectividad, junto con la acetamida *anti*-(+)-**36a** (22%) resultante de la reacción de Ritter con el propio disolvente (Tabla V.2, entrada 4).

Un resultado aún más sorprendente tuvo lugar cuando se hizo reaccionar el aldehído (+)-**2g** con el sistema I_2 /TBSCl, ya que se aislaron cromatográficamente cuatro productos de reacción (Tabla V.2, entrada 5). Por un lado, se obtuvieron los cromanos β -lactámicos **35b** (20%) y el *N*-acetil derivado *anti*-(+)-**36b** (12%) con bajos rendimientos. Por otro lado, se identificó un nuevo producto de reacción correspondiente al cloroderivado *anti*-(+)-**37b** (41%) como producto mayoritario. Su formación podría explicarse a partir de los alcoholes **35b** mediante un proceso de sustitución nucleófila unimolecular del anión cloruro.

Con el objetivo de minimizar la formación de las acetamidas **36** en estos dos últimos ensayos, decidimos cambiar el acetonitrilo por otro disolvente inerte a la reacción de Ritter. La reacción del aldehído *p*-metoxifenil-sustituido (+)-**2g** con yodo y TBSCl en diclorometano como disolvente dio lugar al cloroderivado *anti*-(+)-**37b** con muy buen rendimiento (63%), junto con el alcohol *sin*-(+)-**35b** como producto minoritario (20%) (Tabla V.2, entrada 6). La reacción del aldehído (+)-**2b**, en estas mismas condiciones, permitió obtener el cloroderivado *anti*-(+)-**37a** (16%), si bien en este caso el producto mayoritario fue la mezcla de cromanos β -lactámicos **35a** (38%) (Tabla V.2, entrada 7).

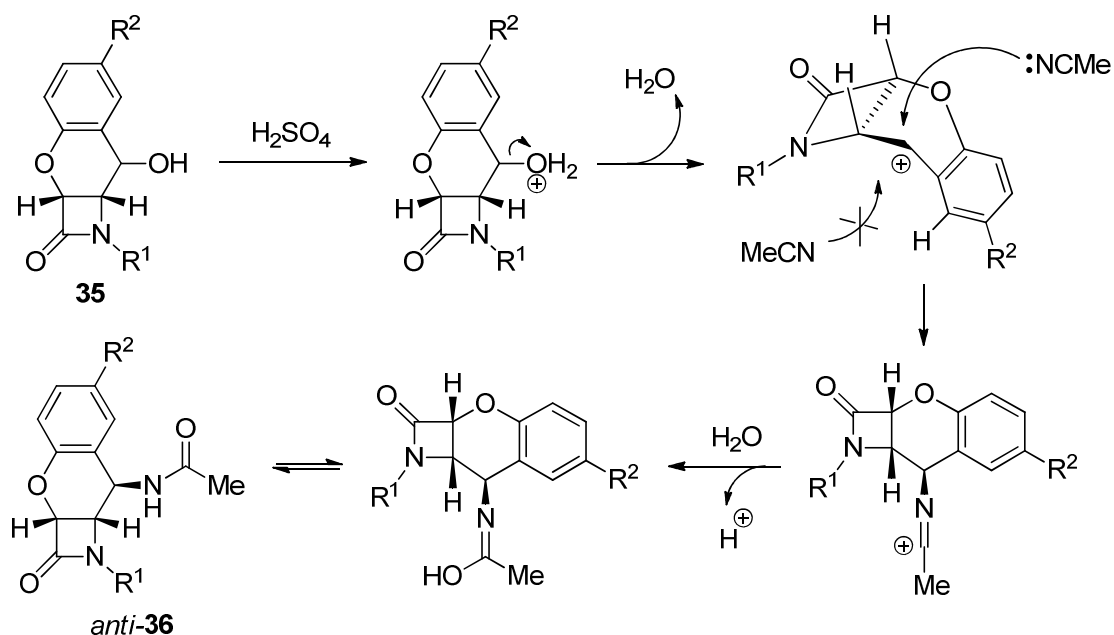
Estos ensayos ponen de manifiesto la necesidad de utilizar conjuntamente el yodo molecular y un agente sililante (TBSCN, aliltrimetilsililo, TMSCl o TBSCl) para promover la reacción de sustitución electrófila intramolecular eficazmente. Además, la modificación del agente sililante y/o del disolvente conlleva la formación de nuevos productos de reacción. A pesar de ello, los mejores resultados (rendimiento y selectividad) en la síntesis de los hidroxicromanos β -lactámicos **35** se obtuvieron al utilizar TBSCN como reactivo.

Para comprobar que las acetamidas β -lactámicas **36** proceden de los cromanos β -lactámicos **35**, se hizo reaccionar una mezcla *sin/anti* de los alcoholes **35b** en proporción 27:73 en condiciones típicas de reacción de Ritter. De este modo, cuando la mezcla de epímeros se trató con cantidades catalíticas de ácido sulfúrico en acetonitrilo, se obtuvo exclusivamente la acetamida *anti*-(+)-**36b** con elevado rendimiento (Esquema V.15).



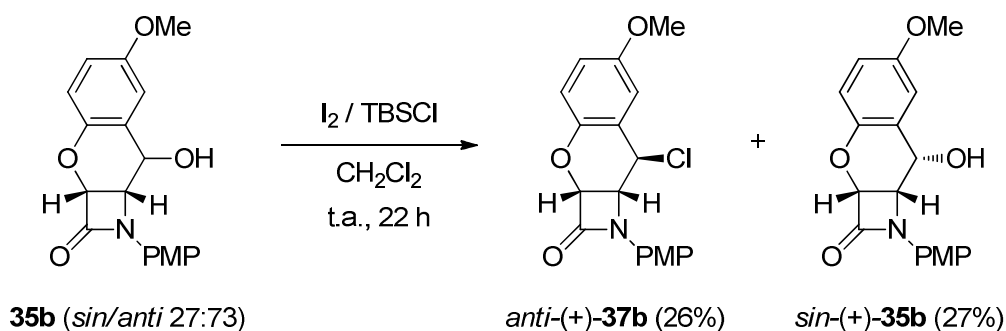
Esquema V.15

En el Esquema V.16 se muestra el mecanismo de la reacción de Ritter que tiene lugar a partir de los cromanos β -lactámicos **35**. La protonación del grupo hidroxilo y su salida como molécula de agua generaría un carbocatión bencílico. El hecho de que no se detecten los correspondientes isómeros *sin* en los productos **36** nos indica que el ataque por parte del acetonitrilo al carbocatión está más favorecido por la cara menos impedida, tal y como se muestra en el Esquema V.16. Finalmente, la incorporación de una molécula de agua en el catión nitrilio formado, seguida de tautomería amida-imidol, conduciría a las correspondientes acetamidas *anti*-**36** con un control total de la diastereoselectividad.



Esquema V.16

Seguidamente, nos pareció también muy interesante analizar el comportamiento de los alcoholes **35b** utilizando condiciones modificadas de la reacción tipo Ritter. De esta forma, en la reacción de los cromanos **35b** (mezcla de epímeros *sin/anti* 27:73) con TBSCl (2 eq.), en diclorometano como disolvente y a temperatura ambiente, se recuperó el alcohol *sin*-(+)-**35b** inalterado. Sin embargo, su epímero *anti*-(+)-**35b** se transformó completamente en el cloroderivado *anti*-(+)-**37b** con bajo rendimiento (26%) tras 22 horas de reacción (Esquema V.17).



Esquema V.17

Esta reacción debe transcurrir a través de un mecanismo similar al mostrado en el Esquema V.16, por ataque del ión cloruro al carbocatión intermedio. Del resultado obtenido podemos deducir que, en este caso, la formación del carbocatión bencílico tiene lugar con mayor facilidad en el isómero *anti*. Esta hipótesis justificaría también el resultado obtenido en la reacción del aldehído (+)-**2g** con I₂/TBSCl, en la

que se obtienen el cloroderivado *anti*-(+)-**37b** y el alcohol *sin*-(+)-**35b** diastereoselectivamente (Tabla V.2, entrada 6). Por lo tanto, queda así demostrado que los cloroderivados **37** también se forman a partir de los correspondientes alcoholes **35** intermedios.

En conclusión, se ha estudiado el proceso de ciclación via sustitución electrófila aromática de aldehídos **2** promovido por yodo molecular en presencia de un agente sililante.⁴⁶⁶ Por medio de esta reacción, se han obtenido diferentes estructuras de cromano fusionadas al anillo β -lactámico con la fórmula general mostrada en la Figura V.2. Además de ser compatible con diferentes sustituyentes en las posiciones N1 y *para* del resto ariloxilo en C3, se pueden introducir otros sustituyentes en la posición C4', tales como un grupo acetilamino o un átomo de cloro, mediante reacciones de tipo Ritter. Aunque se han realizado numeros esfuerzos sintéticos en la generación de estructuras bi- y tricíclicas 1,4-fusionadas al anillo β -lactámico, hasta la fecha la generación de estructuras 3,4-fusionadas conteniendo heteroátomos como el oxígeno en el segundo sistema cíclico supone un gran desafío sintético como alternativa a las estructuras bicíclicas de 2-azetidinona convencionales. Además, todas estas estructuras tricíclicas presentan también gran interés desde el punto de vista biológico, por aunar dos motivos heterocíclicos farmacológicamente activos.

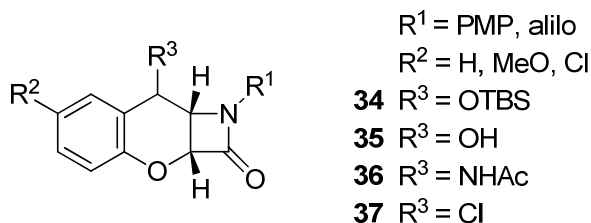


Figura V.2

⁴⁶⁶ Estas novedosas condiciones de reacción suponen una excelente alternativa a la clásica utilización de sales metálicas como ácidos de Lewis (como por ejemplo AlCl_3) para promover este tipo de procesos. Para una síntesis similar (en forma racémica), véase: Bertha, F.; Fetter, J.; Kajtár-Peredy, M.; Lempert, K.; Czira, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15227.

V.2.3. Estructura y configuración de los cromanos 34-37

Todos los compuestos **34-37** obtenidos se han caracterizado por las técnicas habituales utilizadas en química orgánica: ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, HRMS. La realización de experimentos bidimensionales de RMN (HMQC y HMBC) permitió asignar de manera inequívoca la totalidad de las señales de estos compuestos. Los compuestos **34** y **35** se obtuvieron como mezcla de dos diastereoisómeros *sin/anti* epímeros en la posición C4'. La determinación de la configuración absoluta de todos los isómeros *sin* y *anti* **34-37** se determinó mediante la realización de experimentos NOESY-1D sobre los compuestos modelo *sin*-(+)-**35b** y *anti*-(+)-**35b** (Figura V.3).

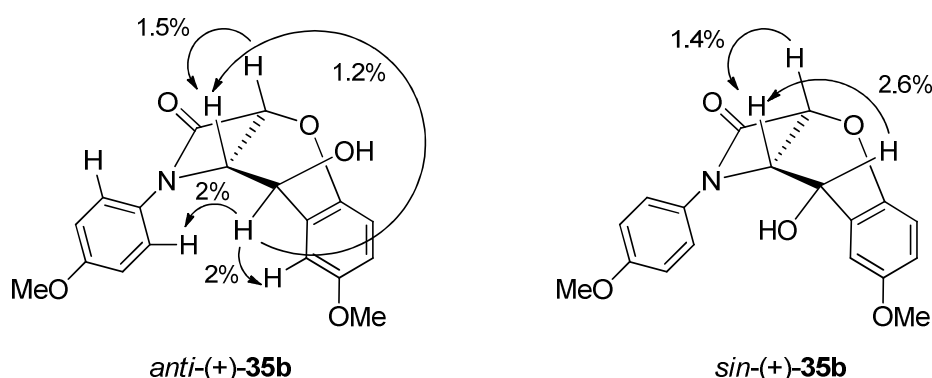


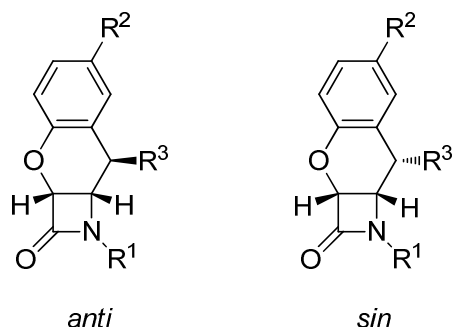
Figura V.3

Cuando se irradió el protón H3 de ambos compuestos, no se observó efecto NOE en el protón H4' en ninguno de los casos. Las diferencias más significativas entre ambos isómeros se produjeron al irradiar el protón H4'. En este caso, para el compuesto *anti*-(+)-**35b** se observó efecto NOE del 2% con el protón aromático en posición *orto* con respecto al carbono C4', así como con los protones aromáticos pertenecientes al resto *p*-metoxifenilo de la posición N1. Por su parte, la irradiación del protón H4' del isómero *sin*-(+)-**35b** sólo provocó un aumento de intensidad del 2.6% en la señal correspondiente al protón H4 (Figura V.3).

Por otro lado, los valores de la constante de acoplamiento vecinal $^3J_{\text{H4},\text{H4}'}$ para cada uno de los isómeros obtenidos se recogen en la Tabla V.3. Esta constante de acoplamiento vecinal $^3J_{\text{H4},\text{H4}'}$ de los compuestos **34-37** es menor en todos los isómeros *anti* mayoritarios (1.5-2.2 Hz) que en los correspondientes epímeros *sin* minoritarios (3.4-4.2 Hz). Estos valores están de acuerdo con el ángulo de torsión existente entre los protones H4 y H4' del anillo en ambos casos. Además, los cromanos β -lactámicos *sin*-**35** presentan otra característica muy significativa de su

configuración: la señal de ^1H -RMN del protón $\text{H4}'$ carece de multiplicidad, presentándose en todos los casos como un singlete ancho, debido al débil acoplamiento simultáneo con H4 y el protón hidroxílico. Esta característica no ha sido observada en sus correspondientes epímeros *anti*-**35**.

Tabla V.3. Valores de la constante de acoplamiento vecinal $^3J_{\text{H4},\text{H4}'}$ (Hz) de los compuestos **34-37**^a



Producto	R^1	R^2	R^3	$^3J_{\text{H4},\text{H4}'}$	
				<i>sin</i>	<i>anti</i>
34a	PMP	H	OTBS	3.4	2.2
34b	PMP	MeO	OTBS	3.4	2.2
35a	PMP	H	OH	4.2	1.9
35b	PMP	MeO	OH	4.1	2.1
35c	Alilo	MeO	OH	4.1	2.2
35d	PMP	Cl	OH	4.2	2.1
36a	PMP	H	NHAc	—	1.5
36b	PMP	MeO	NHAc	—	1.6
36d	PMP	Cl	NHAc	—	1.5
37a	PMP	H	Cl	—	1.7
37b	PMP	MeO	Cl	—	1.6

^a Constantes de acoplamiento vecinal obtenidos a partir de los espectros de ^1H -RMN a 300 MHz en CDCl_3 como disolvente.

Los resultados obtenidos en los espectros NOESY-1D, junto con esta correlación observada en los valores de la constante de acoplamiento vecinal $^3J_{\text{H4},\text{H4}'}$, permiten establecer la configuración absoluta *R* para los isómeros *anti* y *S* para los correspondientes epímeros *sin*, en el nuevo centro estereogénico creado en la posición $\text{C4}'$ de todos los compuestos **34-37** sintetizados.

V.3. PARTE EXPERIMENTAL

V.3.1. Síntesis de cromanos β -lactámicos **34a-b** y **35b-c**

Método A. Sobre una disolución de aldehído β -lactámico **2** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (6.5 mL), en atmósfera de argón y en presencia de yodo molecular (0.5 mmol) se añadió cianuro de *terc*-butildimetilsililo (2 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (10.6 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 19 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

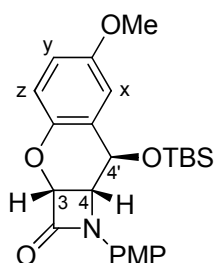
Método B. Sobre una disolución de aldehído β -lactámico (+)-**2g** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (6.5 mL), en atmósfera de argón y en presencia de yodo molecular (0.1 mmol) se añadió cianuro de *terc*-butildimetilsililo (2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con constante agitación durante 5h. Finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (10.6 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 19 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Cromanos β -lactámicos O-sililados **34a**⁴⁶⁷

Método A. A partir de 100 mg (0.34 mmol) del aldehído (+)-**2b**, se aisló el compuesto **34a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 37:63. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 6:1), se obtuvieron 43 mg (31%) del compuesto *sin*-(+)-**34a** y 75 mg (54%) del compuesto *anti*-(+)-**34a**.

Cromanos β -lactámicos O-sililados **34b**

Método B. A partir de 70 mg (0.214 mmol) del aldehído (+)-**2g**, se aisló el compuesto **34b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 47:53, junto con el compuesto **35b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 23:77. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 6:1), se obtuvieron 32 mg (34%) del compuesto *sin*-(+)-**34b** y 36 mg (38%) del compuesto *anti*-(+)-**34b**, junto con 5 mg (7%) del compuesto *sin*-(+)-**35b** y 17 mg (24%) del compuesto *anti*-(+)-**35b**.



Isómero ***anti*-(+)-34b** (**M**, más polar)

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +95.0$ (c 2.1, CHCl_3).

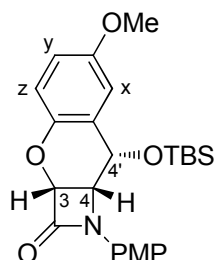
⁴⁶⁷ Para los datos de caracterización de los isómeros **34a**, véase: Gema Cabrero Gil, *Tesis Doctoral*, Universidad Complutense de Madrid, 2008.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) -0.11 (3H, s, MeSi), -0.13 (3H, s, MeSi), 0.88 (9H, s, Me₃CSi), 3.73 (3H, s, MeO), 3.80 (3H, s, MeO), 4.59 (1H, dd, ³J=5.1 Hz, ³J=2.2 Hz, H₄), 5.06 (1H, d, ³J=2.2 Hz, H_{4'}), 5.39 (1H, d, ³J=4.9 Hz, H₃), 6.61 (1H, d, ⁴J=3.2 Hz, H_X), 6.81-6.87 (1H, m, H_Y), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.04 (1H, d, ³J=8.8 Hz, H_Z), 7.30 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) -4.6 (MeSi), -4.5 (MeSi), 18.0 (Me₃CSi), 25.7 (Me₃CSi), 55.5 (MeO), 55.6 (MeO), 60.5 (C₄), 67.0 (C_{4'}), 79.3 (C₃), 114.5 (2 CH_{Ar} PMP), 115.4 (CH_{Ar}), 115.5 (CH_{Ar}), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 119.7 (CH_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar} PMP), 146.7 (C_{Ar}), 155.2 (C_{Ar}), 156.6 (C_{Ar} PMP), 162.6 (NC=O).

IR (CHCl₃) 1756 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₃₂NO₅Si⁺
(ESI) Calculado: 442.2050; Encontrado: 442.2047



Isómero ***sin*-(+)-34b** (m, menos polar)

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 110.0 (c 1.3, CHCl₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) 0.19 (3H, s, MeSi), 0.26 (3H, s, MeSi), 1.03 (9H, s, Me₃CSi), 3.74 (3H, s, MeO), 3.77 (3H, s, MeO), 4.74 (1H, dd, ³J=5.4 Hz, ³J=3.4 Hz, H₄), 5.09 (1H, d, ³J=3.2 Hz, H_{4'}), 5.34 (1H, d, ³J=5.4 Hz, H₃), 6.76-6.80 (3H, m, H_Y, 2 CH_{Ar} PMP), 6.94 (1H, d, ⁴J=2.9 Hz, H_X), 7.02 (1H, d, ³J=8.8 Hz, H_Z), 7.51 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

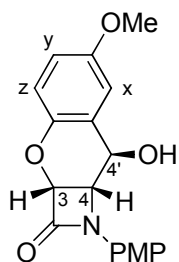
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C) -5.1 (MeSi), -4.5 (MeSi), 18.3 (Me₃CSi), 25.9 (Me₃CSi), 55.4 (MeO), 55.5 (MeO), 63.4 (C₄), 69.6 (C_{4'}), 80.4 (C₃), 110.8 (CH_{Ar}), 113.7 (2 CH_{Ar} PMP), 113.9 (CH_{Ar}), 118.7 (CH_{Ar}), 120.8 (2 CH_{Ar} PMP), 128.8 (C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar} PMP), 145.2 (C_{Ar}), 155.9 (C_{Ar}), 156.8 (C_{Ar} PMP), 162.9 (NC=O).

IR (CHCl₃) 1754 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₂₄H₃₂NO₅Si⁺
(ESI) Calculado: 442.2050; Encontrado: 442.2045

Cromanos β-lactámicos 35b

Método A. A partir de 105 mg (0.321 mmol) del aldehído (+)-**2g**, se aisló el compuesto **35b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 27:73. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 28 mg (27%) del compuesto *sin*-(+)-**3b** y 77 mg (73%) del compuesto *anti*-(+)-**3b**.



Isómero **anti-(+)-35b** (**M**, más polar)

Sólido blanco.

P.f. 132-133 °C.

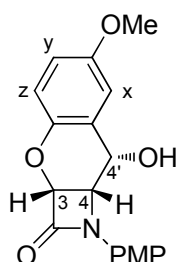
$[\alpha]_D = +161.6$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN 3.73 (3H, s, MeO), 3.79 (3H, s, MeO), 4.71 (1H, dd, ³J=5.1 Hz, ³J=2.1 Hz, H₄), 5.07 (1H, d, ³J=2.0 Hz, H_{4'}), 5.40 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H₃), 6.70 (1H, d, ⁴J=3.0 Hz, H_x), 6.84-6.88 (1H, m, H_y), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.04 (1H, d, ³J=8.9 Hz, H_z), 7.34 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 55.5 (MeO), 55.6 (MeO), 59.2 (C₄), 66.2 (C_{4'}), 79.0 (C₃), 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 115.2 (CH_{Ar}), 116.4 (CH_{Ar}), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 119.9 (CH_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar} PMP), 146.0 (C_{Ar}), 155.6 (C_{Ar}), 156.7 (C_{Ar} PMP), 162.2 (NC=O).

IR (KBr) 3413 (OH), 1747 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₈H₁₈NO₅⁺
(ESI) Calculado: 328.1185; Encontrado: 328.1179



Isómero **sin-(+)-35b** (**m**, menos polar)

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +147.7$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN 2.22 (1H, d_{ancho}, ³J=9.1 Hz, OH), 3.76 (3H, s, MeO), 3.78 (3H, s, MeO), 5.00 (1H, dd, ³J=5.4 Hz, ³J=4.1 Hz, H₄), 5.13 (1H, s_{ancho}, H_{4'}), 5.35 (1H, d, ³J=5.4 Hz, H₃), 6.80-6.85 (1H, m, H_y), 6.84 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.00 (1H, d, ⁴J=2.8 Hz, H_x), 7.04 (1H, d, ³J=8.8 Hz, H_z), 7.52 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

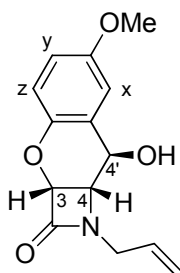
¹³C-RMN 55.5 (MeO), 55.6 (MeO), 61.0 (C₄), 68.7 (C_{4'}), 79.2 (C₃), 110.4 (CH_{Ar}), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 114.5 (CH_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 119.5 (2 CH_{Ar} PMP), 127.4 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar} PMP), 145.2 (C_{Ar}), 156.0 (C_{Ar}), 156.8 (C_{Ar} PMP), 163.2 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3430 (OH), 1730 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₈H₁₈NO₅⁺
(ESI) Calculado: 328.1185; Encontrado: 328.1171

Cromanos β -lactámicos **35c**

Método A. A partir de 100 mg (0.383 mmol) del aldehído (+)-**2h**, se aisló el compuesto **35c** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 33:67. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 20 mg (20%) del compuesto *sin*-(+)-**35c** y 40 mg (41%) del compuesto *anti*-(+)-**35c**.



Isómero ***anti*-(+)-35c (M, más polar)**

Aceite poco coloreado.

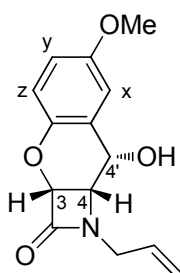
$[\alpha]_D = +67.4$ (*c* 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN 3.71-4.27 (2H, m, CH₂N), 3.79 (3H, s, MeO), 4.27 (1H, dd, ³*J*=4.7 Hz, ³*J*=2.2 Hz, H₄), 4.87 (1H, d, ³*J*=2.0 Hz, H_{4'}), 5.20-5.26 (2H, m, =CH₂), 5.32 (1H, d, ³*J*=4.7 Hz, H₃), 5.60-5.73 (1H, m, =CH), 6.76 (1H, d, ⁴*J*=2.9 Hz, H_X), 6.87 (1H, dd, ³*J*=8.9 Hz, ⁴*J*=3.1 Hz, H_Y), 7.02 (1H, d, ³*J*=8.9 Hz, H_Z).

¹³C-RMN 43.5 (CH₂N), 55.7 (MeO), 59.7 (C₄), 66.9 (C_{4'}), 79.9 (C₃), 115.3 (CH_{Ar}), 116.1 (CH_{Ar}), 119.5 (=CH₂), 120.1 (CH_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 131.3 (=CH), 146.0 (C_{Ar}), 155.7 (C_{Ar}), 165.0 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3394 (OH), 1742 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₄H₁₆NO₄⁺
(ESI) Calculado: 262.1079; Encontrado: 262.1073



Isómero ***sin*-(+)-35c (m, menos polar)**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_D = +12.0$ (*c* 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN 3.77-3.92 (2H, m, CH₂N), 3.81 (3H, s, MeO), 4.44 (1H, dd, ³*J*=5.0 Hz, ³*J*=4.1 Hz, H₄), 4.96 (1H, *s*_{ancho}, H_{4'}), 5.14-5.26 (2H, m, =CH₂), 5.25 (1H, d, ³*J*=5.0 Hz, H₃), 5.66-5.79 (1H, m, =CH), 6.81 (1H, dd, ³*J*=8.8 Hz, ⁴*J*=3.0 Hz, H_Y), 7.00 (1H, d, ³*J*=8.8 Hz, H_Z), 7.06 (1H, d, ⁴*J*=2.9 Hz, H_X).

¹³C-RMN 44.5 (CH₂N), 55.7 (CH₃O), 60.9 (C₄), 67.9 (C_{4'}), 79.7 (C₃), 110.6 (CH_{Ar}), 114.2 (CH_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 119.2 (=CH₂), 127.6 (C_{Ar}), 132.5 (=CH), 145.0 (C_{Ar}), 156.0 (C_{Ar}), 165.4 (NC=O).

IR (CHCl₃) 3389 (OH), 1739 (NC=O).

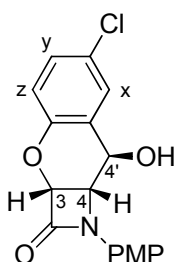
HRMS $[M+H]^+$ $C_{14}H_{16}NO_4^+$
(ESI) Calculado: 262.1079; Encontrado: 262.1075

V.3.2. Síntesis de cromanos β -lactámicos **35d** y *anti*-(+)-**36d**

Sobre una disolución de aldehído β -lactámico (+)-**2i** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (6.5 mL), en atmósfera de argón y en presencia de yodo molecular (1 mmol) se añadió cianuro de *terc*-butildimetilsililo (2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo con constante agitación durante 72h. Entonces, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (10.6 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 19 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Cromanos β -lactámicos **35d** y *anti*-(+)-**36d**

A partir de 49 mg (0.135 mmol) del aldehído (+)-**2i**, y tras una conversión del 70%, se aisló el compuesto **35d** como un mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 57:43, junto con el compuesto *anti*-(+)-**4d**. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 11 mg (32%) de la mezcla inseparable de alcoholes **35d** y 21 mg (60%) del compuesto *anti*-(+)-**4d**.

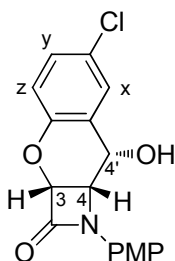


Isómero *anti*-(+)-**35d** (m)

Aceite poco coloreado.

1H -RMN 3.80 (3H, s, MeO), 4.74 (1H, dd, $^3J=5.1$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, H₄), 5.09 (1H, d, $^3J=1.9$ Hz, H_{4'}), 5.45 (1H, d, $^3J=5.1$ Hz, H₃), 6.88 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.07 (1H, d, $^3J=8.5$ Hz, H_Z), 7.18 (1H, d, $^4J=2.5$ Hz, H_X), 7.24-7.32 (1H, m, H_Y), 7.34 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

^{13}C -RMN 55.5 (MeO), 59.1 (C₄), 65.6 (C_{4'}), 78.9 (C₃), 114.7 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (CH_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 130.7 (C_{Ar} PMP), 131.2 (CH_{Ar}), 151.1 (C_{Ar}), 156.9 (C_{Ar} PMP), 161.4 (NC=O).

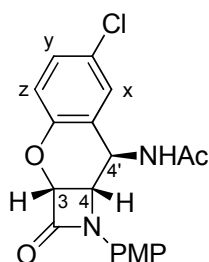


Isómero *sin*-(+)-**35d** (M)

Aceite poco coloreado.

¹H-RMN 3.78 (3H, s, MeO), 5.02 (1H, dd, ³J=5.2 Hz, ³J=4.2 Hz, H₄), 5.13 (1H, (300 MHz, s_{ancho}, H_{4'}), 5.39 (1H, d, ³J=5.5 Hz, H₃), 6.84 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), CDCl₃, 25°C) 7.04 (1H, d, ³J=8.5 Hz, H_Z), 7.24-7.32 (1H, m, H_Y), 7.47 (1H, d, ⁴J=2.5 Hz, H_X), 7.51 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 55.5 (MeO), 61.0 (C₄), 68.2 (C_{4'}), 79.1 (C₃), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 119.6 (75 MHz, CH_{Ar}), 119.6 (2 CH_{Ar} PMP), 125.5 (CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.5 (CDCl₃, 25°C) (CH_{Ar}), 129.5 (C_{Ar} PMP), 150.2 (C_{Ar}), 159.6 (C_{Ar} PMP), 162.4 (NC=O).



Isómero **anti-(+)-36d**

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 11.1 (c 0.6, CHCl₃).

¹H-RMN 2.06 (3H, s, MeCO), 3.80 (3H, s, MeO), 4.75 (1H, dd, ³J=5.2 Hz, ³J=1.5 Hz, H₄), 5.39 (1H, d, ³J=5.2 Hz, H₃), 5.43 (1H, dd, ³J=6.6 Hz, ³J=1.3 Hz, H_{4'}), 5.75 (1H, d_{ancho}, ³J=6.2 Hz, NH), 6.91 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.07 (1H, d, ³J=8.7 Hz, H_Z), 7.15 (1H, d, ⁴J=2.5 Hz, H_X), 7.30 (1H, dd, ³J=8.7 Hz, ⁴J=2.6 Hz, H_Y), 7.55 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 23.0 (MeCO), 46.2 (C_{4'}), 55.5 (MeO), 56.9 (C₄), 79.1 (C₃), 114.7 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 120.7 (CH_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.5 (75 MHz, C_{Ar} PMP), 131.0 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 156.9 (C_{Ar} PMP), CDCl₃, 25°C) 160.9 (NC=O), 170.2 (HNC=O).

IR (CHCl₃) 3304 (NH), 1749 (NC=O y HNC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₉H₁₈ClN₂O₄⁺
(ESI) Calculado: 373.0955; Encontrado: 373.0956

EM-IE (m/z) 374 (M⁺+2, 13), 372 (M⁺, 40), 149 ([PMP-N=C=O]⁺, 100).

V.3.3. Síntesis de cromanos β-lactámicos 35a, anti-36a-b y anti-37a-b

Método A. Sobre una disolución de aldehído β-lactámico (+)-**2b** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (6.5 mL), en atmósfera de argón y en presencia de yodo molecular (0.5 mmol) se añadió cloruro de trimetilsililo (2 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta durante 96h. Entonces, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (10.6 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 19 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método B. Sobre una disolución de aldehído β -lactámico (+)-**2g** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (6.5 mL), en atmósfera de argón y en presencia de yodo molecular (0.5 mmol) se añadió aliltrimetilsilano (2 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta durante 6h. Finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (10.6 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 19 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método C. Sobre una disolución de aldehído β -lactámico **2** (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (6.5 mL), en atmósfera de argón y en presencia de yodo molecular (0.5 mmol) se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (10.6 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 19 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método D. Sobre una disolución de aldehído β -lactámico **2** (1 mmol) en diclorometano anhidro (6.5 mL), en atmósfera de argón y en presencia de yodo molecular (0.5 mmol) se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación hasta desaparición total del material de partida. Finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (10.6 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 19 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Método E. Sobre una disolución de la mezcla de cromanos β -lactámicos **35b** en proporción *sin/anti* = 27:73 (1 mmol) en acetonitrilo anhidro (3.6 mL) y en atmósfera de argón, se añadió una disolución preparada recientemente de ácido sulfúrico (11 mmoles) en acetonitrilo al 10% vol. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación durante 17h. Finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (7.4 mL) y se neutralizó la mezcla con una disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH básico. La mezcla se extrajo con éter etílico (4 x 22 mL), se secó sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

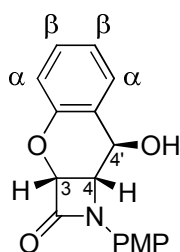
Método F. Sobre una disolución de la mezcla de cromanos β -lactámicos **35b** en proporción *sin/anti* = 27:73 (1 mmol) en diclorometano anhidro (6.5 mL), en atmósfera de argón y en presencia de yodo molecular (0.5 mmol) se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con constante agitación durante 22h. Finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (10.6 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 19 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Cromanos 35a, *anti*-(+)-36a y *anti*-(+)-37a

Método A. A partir de 45 mg (0.15 mmol) del aldehído (+)-**2b**, y tras una conversión del 50%, se aisló el compuesto **35a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 16:84. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 2 mg (5%) del compuesto *sin*-(+)-**35a** y 12 mg (17%) del compuesto *anti*-(+)-**35a**.

Método C. A partir de 37 mg (0.12 mmol) del aldehído (+)-**2b**, se aisló el compuesto **35a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 22:78, junto con el compuesto *anti*-(+)-**36a**. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 4 mg (10%) del compuesto *sin*-(+)-**35a**, 13 mg (36%) del compuesto *anti*-(+)-**35a** y 8 mg (22%) del compuesto *anti*-(+)-**36a**.

Método D. A partir de 58 mg (0.20 mmol) del aldehído (+)-**2b**, se aisló el compuesto **35a** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 37:63, junto con el compuesto *anti*-(+)-**37a**. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 8 mg (14%) del compuesto *sin*-(+)-**35a**, 14 mg (24%) del compuesto *anti*-(+)-**35a** y 10 mg (16%) del compuesto *anti*-(+)-**37a**.



Isómero ***anti*-(+)-35a (M, más polar)**

Sólido poco coloreado.

P.f. 137-138 °C.

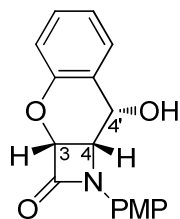
$[\alpha]_D = +165.6$ (c 1.6, CHCl₃).

¹H-RMN 3.79 (3H, s, MeO), 4.76 (1H, dd, ³J=5.1 Hz, ³J=1.9 Hz, H4), 5.13 (1H, d, ³J=1.9 Hz, H4'), 5.45 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3), 6.87 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.04 (1H, td, ³J=7.4 Hz, ⁴J=1.0 Hz, H_{Ar}β), 7.09-7.19 (2H, m, H_{Ar}α, H_{Ar}β), 7.31-7.38 (1H, m, H_{Ar}α), 7.35 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 55.5 (MeO), 59.4 (C4), 65.8 (C4'), 78.7 (C3), 114.6 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 119.1 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar} PMP), 130.4 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 152.5 (C_{Ar}), 156.8 (C_{Ar} PMP), 161.9 (NC=O).

IR (KBr) 3383 (OH), 1755 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₇H₁₆NO₄⁺
(ESI) Calculado: 298.1079; Encontrado: 298.1071



Isómero ***sin*-(+)-35a (m, menos polar)**

Aceite poco coloreado.

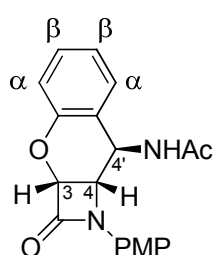
$[\alpha]_D = +184.1$ (c 0.1, CHCl₃).

$^1\text{H-RMN}$ 3.78 (3H, s, MeO), 5.05 (1H, dd, $^3J=5.3$ Hz, $^3J=4.2$ Hz, H4), 5.17 (1H, (300 MHz, s_{ancho} , H4'), 5.39 (1H, d, $^3J=5.4$ Hz, H3), 6.84 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), CDCl_3 , 25°C) 7.06 (2H, m, 2 H_{Ar}), 7.29-7.37 (1H, m, H_{Ar}), 7.46-7.48 (1H, m, H_{Ar}), 7.52 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

$^{13}\text{C-RMN}$ 55.4 (MeO), 61.2 (C4), 68.4 (C4'), 78.9 (C3), 114.2 (2 CH_{Ar} PMP), 118.1 (75 MHz, CH_{Ar}), 119.6 (2 CH_{Ar} PMP), 123.8 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 130.9 (C_{Ar} PMP), 151.7 (C_{Ar}), 156.8 (C_{Ar} PMP), 162.8 (NC=O).

IR (CHCl_3) 3407 (OH), 1738 (NC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_4^+$
(ESI) Calculado: 298.1079; Encontrado: 298.1061



Isómero **anti-(+)-36a**

Aceite incoloro.

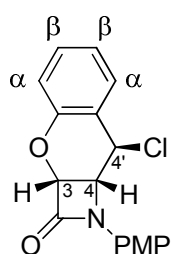
$[\alpha]_{\text{D}} = +39.0$ (c 0.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ 2.06 (3H, s, MeCO), 3.79 (3H, s, MeO), 4.79 (1H, dd, $^3J=5.1$ Hz, $^3J=1.5$ Hz, H4), 5.40 (1H, d, $^3J=5.1$ Hz, H3), 5.46 (1H, dd, $^3J=7.0$ Hz, $^3J=1.1$ Hz, H4'), 5.71 (1H, d_{ancho} , $^3J=6.1$ Hz, NH), 6.90 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.84 (1H, td, $^3J=7.5$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}}\beta$), 7.12-7.16 (2H, m, 2 $\text{H}_{\text{Ar}}\alpha$), 7.32-7.38 (1H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}\beta$), 7.57 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

$^{13}\text{C-RMN}$ 23.1 (MeCO), 46.6 (C4), 55.5 (MeO), 57.2 (C4'), 79.0 (C3), 114.7 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 119.2 (CH_{Ar}), 121.7 (C_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 129.8 (C_{Ar} PMP), 131.2 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 152.9 (C_{Ar}), 156.7 (C_{Ar} PMP), 161.4 (NC=O), 170.2 (HNC=O).

IR (CHCl_3) 3287 (NH), 1747, 1658 (NC=O, HNC=O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4^+$
(ESI) Calculado: 339.1345; Encontrado: 339.1343



Isómero **anti-(+)-37a**

Aceite poco coloreado.

$[\alpha]_{\text{D}} = +43.2$ (c 0.9, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ 3.80 (3H, s, MeO), 4.95 (1H, dd, $^3J=5.0$ Hz, $^3J=1.7$ Hz, H4), 5.39 (1H, d, $^3J=1.6$ Hz, H4'), 5.56 (1H, d, $^3J=5.0$ Hz, H3), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.04 (1H, td, $^3J=7.5$ Hz, $^4J=1.1$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}}\beta$), 7.13-7.18 (2H, m, 2 $\text{H}_{\text{Ar}}\alpha$), 7.29 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.38 (1H, td, $^3J=7.7$ Hz, $^4J=1.6$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}}\beta$).

¹³C-RMN 51.9 (C4), 55.5 (MeO), 60.2 (C4'), 79.1 (C3), 114.8 (2 CH_{Ar} PMP), 118.5 (75 MHz, (2 CH_{Ar} PMP), 119.4 (CH_{Ar}), 122.1 (C_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 129.2 (C_{Ar} PMP), CDCl₃, 25°C) 130.3 (CH_{Ar}), 131.9 (CH_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}), 157.1 (C_{Ar} PMP), 161.3 (NC=O).

IR (CHCl₃) 1756 (NC=O).

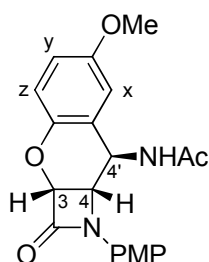
HRMS [M+H]⁺ C₁₇H₁₅ClNO₃⁺
(ESI) Calculado: 316.0740; Encontrado: 316.0730

Cromanos β-lactámicos **35b**

Método B. A partir de 49 mg (0.15 mmol) del aldehído (+)-**2g**, se aisló el compuesto **35b** como una mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 47:53. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano:AcOEt 3:1), se obtuvieron 11 mg (22%) del compuesto *sin*-(+)-**35b** y 13 mg (25%) del compuesto *anti*-(+)-**35b**.

Cromano β-lactámico *anti*-(+)-**36b**

Método E. A partir de 44 mg (0.14 mmol) de una mezcla de isómeros *sin/anti* **35b** en proporción 27:73, y tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano:AcOEt 1:1), se obtuvieron 35 mg (71%) del compuesto *anti*-(+)-**36b** como un aceite poco coloreado.



Isómero *anti*-(+)-**36b**

[α]_D = + 11.8 (c 1.4, CHCl₃).

¹H-RMN 2.05 (3H, s, MeCO), 3.71 (3H, s, MeO), 3.79 (3H, s, MeO), 4.70 (1H, dd, ³J=5.1 Hz, ³J=1.6 Hz, H4), 5.33 (1H, d, ³J=5.1 Hz, H3), 5.42 (1H, dd, ³J=6.7 Hz, ³J=1.2 Hz, H4'), 5.88 (1H, d_{ancho}, ³J=6.4 Hz, NH), 6.65 (1H, d, ⁴J=2.9 Hz, H_X), 6.86 (1H, dd, ³J=8.9 Hz, ⁴J=2.9 Hz, H_Y), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.04 (1H, d, ³J=8.9 Hz, H_Z), 7.55 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 23.0 (MeCO), 46.9 (C4'), 55.5 (MeO), 56.6 (MeO), 57.1 (C4), 79.2 (C3), (75 MHz, 114.7 (2 CH_{Ar} PMP), 115.5 (CH_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), CDCl₃, 25°C) 120.0 (CH_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar} PMP), 146.4 (C_{Ar}), 155.9 (C_{Ar}), 156.7 (C_{Ar} PMP), 161.7 (NC=O), 170.2 (HNC=O).

IR (CHCl₃) 3285 (NH), 1749, 1657 (NC=O y HNC=O).

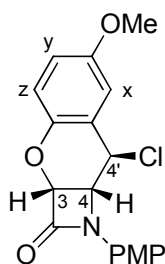
HRMS [M+H]⁺ C₂₀H₂₁N₂O₅⁺
(ESI) Calculado: 369.1450; Encontrado: 369.1448

Cromano β -lactámico *anti*-(+)-**37b**

Método C. A partir de 60 mg (0.18 mmol) del aldehído (+)-**2g**, se aisló el compuesto *anti*-(+)-**37b**, junto con el compuesto **35b** como mezcla de isómeros *sin/anti* en proporción 70:30 y el compuesto *anti*-(+)-**36b**. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 26 mg (41%) del compuesto *anti*-(+)-**37b**, 8 mg (14%) del compuesto *sin*-(+)-**35b**, 4 mg (6%) del compuesto *anti*-(+)-**35b** y 8 mg (12%) del compuesto *anti*-(+)-**36b**.

Método D. A partir de 37 mg (0.13 mmol) del aldehído (+)-**2g**, se aisló el compuesto *anti*-(+)-**37b** junto con el compuesto *sin*-(+)-**35b**. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 3:1), se obtuvieron 24 mg (63%) del compuesto *anti*-(+)-**37b** y 7 mg (20%) del compuesto *sin*-(+)-**35b**.

Método F. A partir de 30 mg (0.09 mmol) de una mezcla de isómeros *sin/anti* **35b** en proporción 27:73, se aisló el compuesto *anti*-(+)-**37b**, junto con el compuesto *sin*-(+)-**35b** sin reaccionar. Tras separación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 2:1), se obtuvieron 6 mg (26%) del compuesto *anti*-(+)-**37b** y 8 mg (27%) del compuesto *sin*-(+)-**35b** sin reaccionar.

Isómero *anti*-(+)-**37b**

Aceite poco coloreado.

[α]_D = + 64.1 (c 1.7, CHCl₃).

¹H-RMN 3.74 (3H, s, MeO), 3.80 (3H, s, MeO), 4.91 (1H, dd, ³J=5.0 Hz, ³J=1.6 Hz, H₄), 5.34 (1H, d, ³J=1.5 Hz, H_{4'}), 5.53 (1H, d, ³J=5.0 Hz, H₃), 6.67 (1H, d, ⁴J=2.9 Hz, H_X), 6.90 (1H, dd, ³J=8.8 Hz, ⁴J=3.1 Hz, H_Y), 6.89 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP), 7.08 (1H, d, ³J=8.9 Hz, H_Z), 7.30 (2H, AA'XX', 2 CH_{Ar} PMP).

¹³C-RMN 52.1 (C₄), 55.5 (MeO), 55.6 (MeO), 59.9 (C_{4'}), 79.3 (C₃), 114.8 (2 CH_{Ar} PMP, CH_{Ar}), 117.2 (CH_{Ar}), 118.5 (2 CH_{Ar} PMP), 120.2 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar} PMP), 145.8 (C_{Ar}), 155.7 (C_{Ar}), 157.0 (C_{Ar} PMP), 161.6 (NC=O).

IR (CHCl₃) 1756 (NC=O).

HRMS [M+H]⁺ C₁₈H₁₇ClNO₄⁺
(ESI) Calculado: 346.0846; Encontrado: 346.0848

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El trabajo de investigación recogido en la presente Memoria ha pretendido contribuir al desarrollo de nuevas metodologías de funcionalización de sistemas β -lactámicos, y se ha centrado en dos aspectos principales: el estudio de reacciones de adición en carbonil- β -lactamas (azetidin-2,3-dionas y 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos) y el desarrollo de diferentes procesos multicomponente con estos mismos sustratos. De esta forma, se ha sintetizado una familia variada de estructuras heterocíclicas novedosas, altamente funcionalizadas y potencialmente interesantes desde el punto de vista biológico.

Las principales conclusiones de este estudio se resumen a continuación:

1. Se ha llevado a cabo el estudio de la reacción de aciloxialilación de azetidin-2,3-dionas, promovida por indio metálico en medio acuoso, para acceder a nuevas estructuras β -lactámicas 3-hidroxi-3-sustituidas. La diastereoselectividad de este proceso de adición nucleófila está controlado fundamentalmente por el volumen estérico del grupo acilo en los ésteres de 3-bromopropenilo utilizados como reactivos.

2. Se ha desarrollado un nuevo método de síntesis diastereoselectiva de β -lactamas 3-hidroxi-3-sustituidas por reacción multicomponente entre azetidin-2,3-dionas, diazoacetato de etilo y alcoholes o derivados, catalizado por acetato de rodio. La adición del correspondiente iluro de oxonio al grupo carbonilo transcurre con buenos valores de diastereoselectividad. Además, el estudio de esta reacción multicomponente se ha ampliado utilizando compuestos α -diazocarbonílicos α -sustituidos. Así, se ha aplicado con excelente resultado en la preparación estereocontrolada de híbridos β -lactama-oxoindol funcionalizados.

3. Se han estudiado las reacciones multicomponente de Passerini y Passerini-Smiles en azetidin-2,3-dionas con isonitrilos y ácidos carboxílicos o fenoles, respectivamente, lo que nos ha permitido sintetizar diferentes β -lactamas 3-aciloxi-3-sustituidas o 3-fenoxi-3-sustituidas con elevada diastereoselectividad. Además, se ha desarrollado un novedoso protocolo secuencial de síntesis de híbridos β -lactama-triazol de manera totalmente regio- y diastereoselectiva, combinando la reacción de Passerini con el proceso de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizado por Cu(I).

4. Se ha investigado el comportamiento de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos, y de sus correspondientes iminas, en reacciones multicomponente de tipo Passerini y Ugi con isonitrilos y ácidos carboxílicos, dando lugar a compuestos β -lactámicos de tipo peptídico. Se han observado valores de diastereoselectividad de moderados a buenos dependiendo, principalmente, de los sustituyentes del anillo β -lactámico en el aldehído de partida. Además, la elevada funcionalidad de los aductos Ugi sintetizados nos ha permitido acceder a β -lactamas bicíclicas o híbridos β -lactama-dicetopiperazina mediante derivatizaciones sencillas.

5. Se ha comprobado la eficacia del ácido fenilfosfínico como organocatalizador de la reacción multicomponente de Ugi entre 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos, isonitrilos y aminas. Asimismo, se ha descrito por primera vez que este catalizador promueve la reacción multicomponente de Passerini con isonitrilos y agua como componente ácido, tanto en 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos como en azetidin-2,3-dionas. La diastereoselectividad de estas reacciones está controlada fundamentalmente por el sustrato. Adicionalmente, se ha demostrado la utilidad sintética de las α -amino- y α -hidroxiamidas β -lactámicas generadas como materiales de partida en la preparación estereocontrolada de γ -lactamas y γ -butirolactonas altamente funcionalizadas, a través de reacciones de expansión del núcleo de 2-azetidinona.

6. Se ha desarrollado un método de síntesis diastereoselectiva de cromanos β -lactámicos diferentemente sustituidos en la posición C4' mediante ciclación intramolecular de 3-ariloxi-4-formil β -lactamas promovida por yodo molecular en presencia de un reactivo sililante. La naturaleza de los productos obtenidos depende de numerosos factores tales como la sustitución en el anillo aromático del grupo fenoxilo en posición C3, la cantidad de yodo, el reactivo sililante utilizado o las condiciones de reacción (disolvente y temperatura).

Finalmente, una selección de varios compuestos sintetizados en la presente Tesis Doctoral ha formado parte de diferentes ensayos *in vitro* con el fin de esclarecer su posible actividad biológica (véase Apéndice 1).

SUMMARY

SUMMARY

Introduction

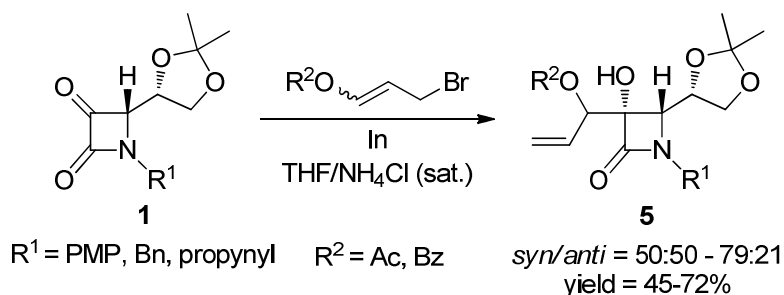
The 2-azetidinone skeleton is the pharmacophore of β -lactam antibiotics, the most widely employed class of antibacterial agents. In addition, there are many important non-antibiotic uses of 2-azetidinones in fields ranging from enzyme inhibition to gene activation. Apart from their clinical interest, the use of β -lactams as versatile synthons for the preparation of compounds of biological relevance has triggered a renewed interest in the synthesis of new β -lactam systems. On the other hand, multicomponent reactions (MCRs) are very powerful synthetic processes that allow achievement of both complexity and diversity in a single and simple experimental step with high efficiency and atom economy. The applicability of MCRs has been widely demonstrated in different fields, such as biological and medicinal chemistry, synthesis of heterocycles and natural products, supramolecular chemistry and material science.

Objectives

The aim of this PhD Thesis is to develop new functionalization processes of carbonyl- β -lactams (azetidine-2,3-diones **1** and 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **2**) in order to synthesize novel complex heterocyclic structures with potential biological activity. In particular, we have focused our attention in three different aspects: *i*) the study of novel nucleophilic addition reactions of propenyl-metallic reagents and catalytic cyclization processes in β -lactam substrates **1** and **2**; *ii*) the development of multicomponent reactions in carbonyl- β -lactams **1** and **2** by using α -diazocarbonylic compounds and isocyanides; and *iii*) the synthesis of new densely functionalized five-membered heterocycles via ring expansion of the β -lactam nucleus.

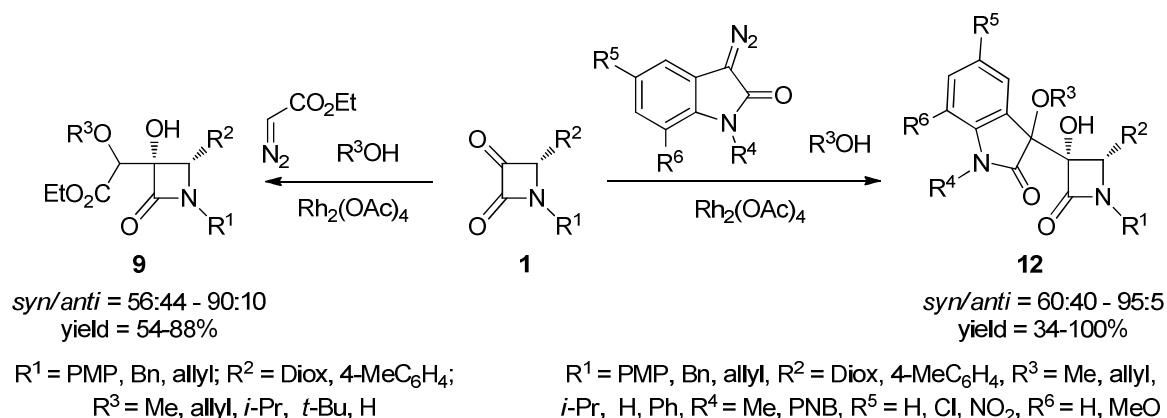
Results

First of all, the indium-mediated acyloxyallylation of optically pure azetidine-2,3-diones **1** with 3-bromopropenyl acetate or benzoate in aqueous media under Barbier conditions has been studied in order to obtain novel 3-substituted-3-hydroxy- β -lactams **5** (Scheme 1). The stereochemistry of the new C3-quaternary center has been fully controlled by placing a bulky chiral substituent at C4. However, moderate diastereoselectivities have been observed in the new allylic stereocenter.



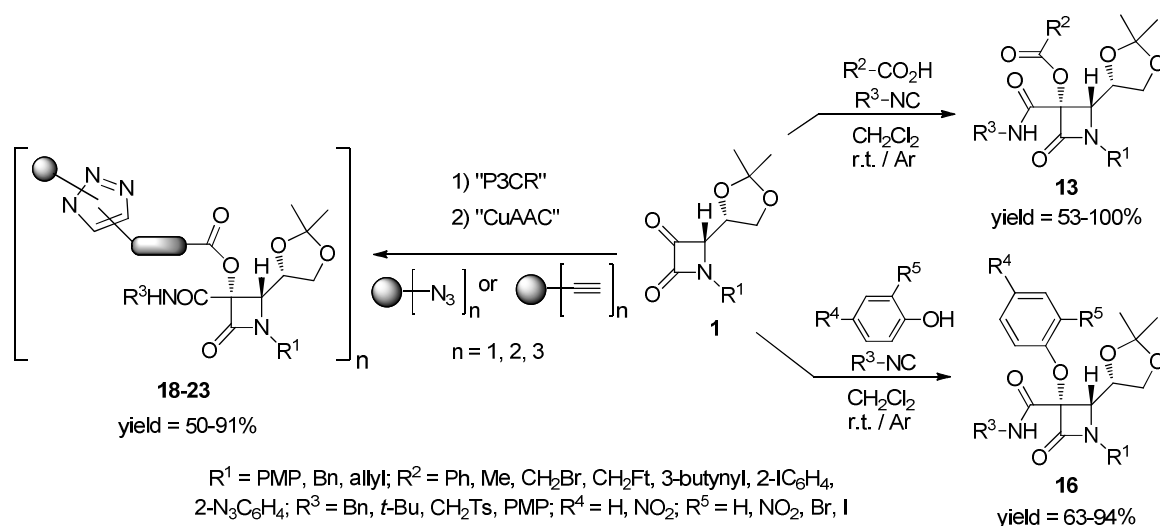
Scheme 1

Secondly, the Rh(II)-catalyzed multicomponent reaction with ethyl diazoacetate, alcohols (or derivatives) and azetidine-2,3-diones **1** has been studied affording novel 3-substituted-3-hydroxy- β -lactams **9** with two new stereogenic centers (Scheme 2). Moderate to high diastereoselectivity has been obtained depending on the alcohol/ketone used. This methodology has been applied to the construction of β -lactam-oxindole hybrids **12** in a single step through an efficient and highly stereoselective trapping of an oxonium ylide (generated from diazo-isatins and alcohols) with azetidine-2,3-diones **1** (Scheme 2).



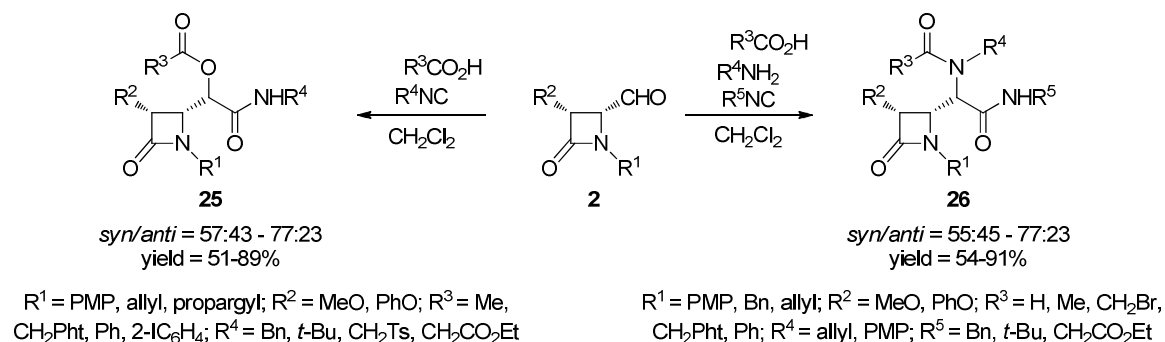
Scheme 2

Thirdly, the reactivity of azetidin-2,3-diones **1** in multicomponent reactions such as Passerini (P3CR) and Passerini-Smiles (PS3CR) has been studied. The scope of both reactions has been demonstrated using a variety of isocyanides with different carboxylic acids or nitrophenols. The corresponding adducts **13** or **16** have been obtained as single isomers in high yields (Scheme 3). In addition, a new regio- and diastereoselective sequential process to obtain β -lactam-triazole hybrids **18-23** (including complex molecules with C_2 and C_3 symmetry) via P3CR/CuAAC sequence has been developed (Scheme 3).



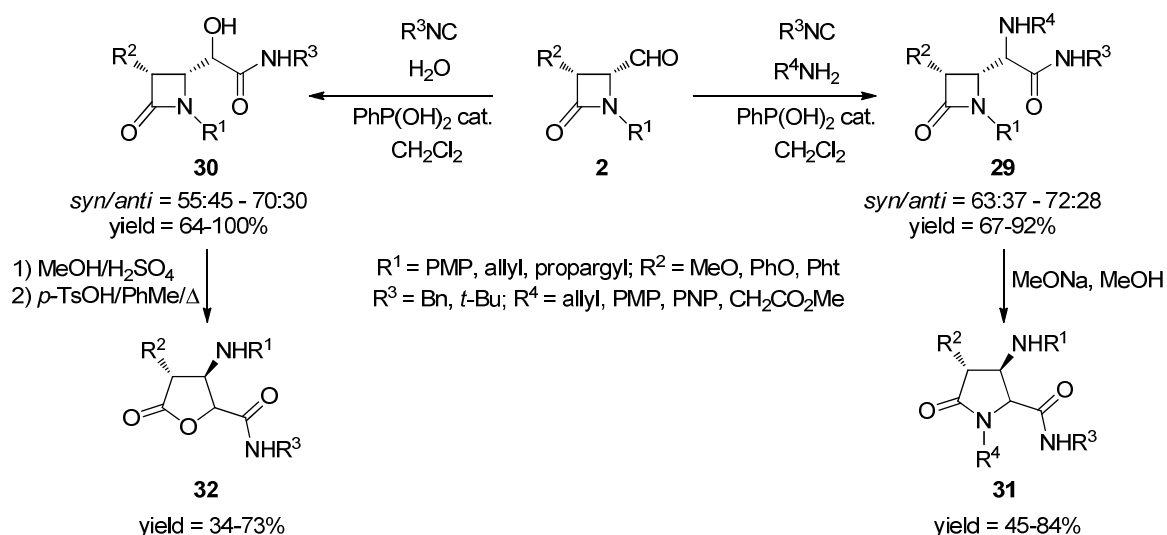
Scheme 3

In the same context, the reactivity of 4-oxoazetidin-2-carbaldehydes **2** in multicomponent reactions such as Passerini (P3CR) and Ugi (U4CR) has been investigated. Thus, a new class of β -lactam peptides or depsipeptides with a wide range of substitution patterns has been prepared in good yields with reasonable diastereoselectivity levels (Scheme 4).



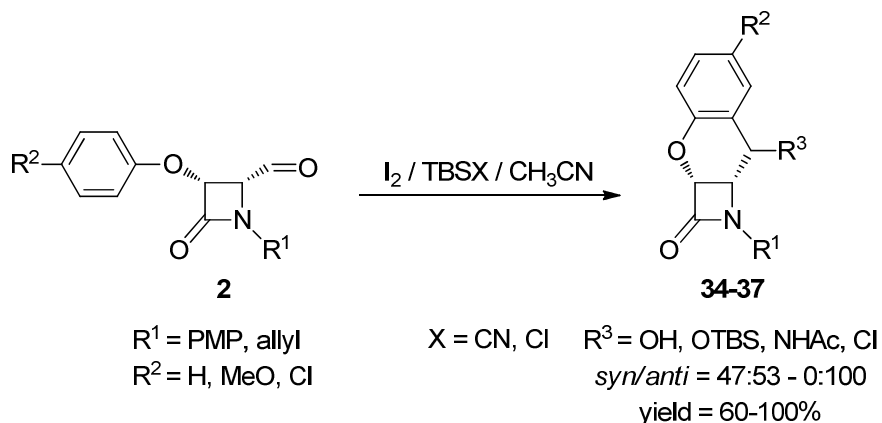
Scheme 4

The organocatalyzed Passerini and Ugi reactions of 4-oxoazetidin-2-carbaldehydes **2** using water as nucleophile, instead of a carboxylic acid, in presence of phenylphosphinic acid as catalyst has been developed affording the corresponding unprotected NH and OH β -lactam adducts **29** and **30** (Scheme 5). In addition, we have demonstrated that these compounds are useful substrates in the stereocontrolled synthesis of γ -lactams **31** and γ -butyrolactones **32** by ring expansion in basic or acid media (Scheme 5). These processes represent a facile and rapid asymmetric entry to new peptidomimetics and five-membered heterocycles containing an amide bond.



Scheme 5

Finally, the unexpected behavior of the 3-aryloxy-4-formyl- β -lactams **2** under iodine catalysis in the presence of TBSCN has been studied. The fused tricyclic β -lactams **34-37** have been isolated in high yields instead of the expected γ -lactams, following a Friedel-Crafts type cyclization mechanism (Scheme 6). Depending on the reaction conditions, a chlorine atom or an amide group were also introduced at C4' position involving a Ritter type reaction.



Scheme 6

Conclusion

Several functionalization reactions of the β -lactam nucleus based in C–C bond formation reactions has been developed, especially in the context of creating new chiral centers and multicomponent processes. These reactions are remarkable examples of the rapid construction of novel heterocyclic scaffolds with a high atom economy. Furthermore, a selection of representative β -lactam compounds has been tested in different *in vitro* assays in order to clarify their potential biological activity.

DATOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

I. Actividad citotóxica de β -lactamas funcionalizadas

Materiales y métodos

Todos los ensayos de citotoxicidad realizados se llevaron a cabo en el Edificio de Bioinnovación de la Universidad de Málaga (Parque Tecnológico de Andalucía), a través de la empresa *Drug Discovery Biotech, S. L.*

La citotoxicidad de los compuestos se determinó frente a la línea celular HL-60 de leucemia promielocítica humana, adquirida a la American Type Culture Collection (ATCC), y mantenida en medio RPMI1640, conteniendo glutamina (2mM), penicilina (50 IU/mL), estreptomicina (50 μ g/mL), y anfotericina (1.25 μ g/mL), suplementado con un 20% de suero fetal bovino.

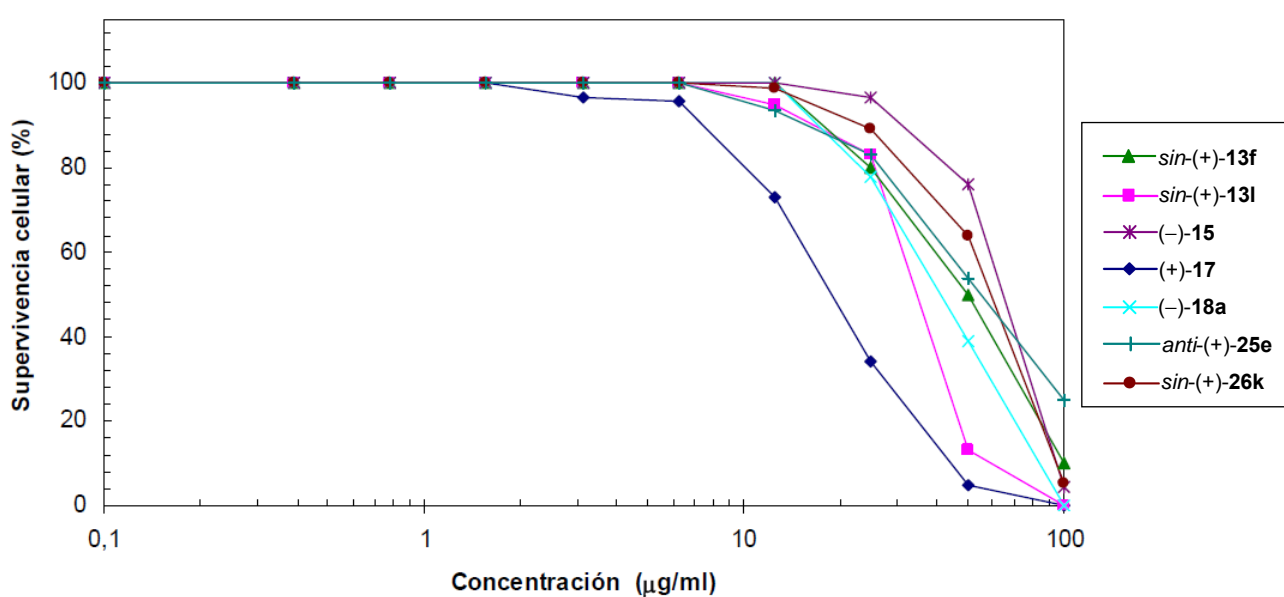
Para determinar la IC₅₀ de los compuestos, se utilizó el ensayo colorimétrico de Mossman [*J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55] basado en la valoración de la reducción del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) por acción de las deshidrogenasas mitocondriales de las células viables. Se incubaron 2×10^3 células HL60 en un volumen total de 100 μ L de su medio de cultivo en los pocillos de una placa de 96 y en presencia de un rango de concentraciones de cada compuesto (diluciones seriadas 1:1 del compuesto en cuestión, a partir de 100 μ g/mL). Tras 3 días de incubación (37°C, 5% CO₂ en atmósfera húmeda) se añadieron a cada pocillo 10 μ L de MTT (5 mg/mL en PBS) y tras incubar 4 horas (37°C) se disolvió el formazano resultante con 150 μ L de HCl-2 propanol 0.04 M. La absorbancia de los pocillos se determinó a 550 nm con ayuda de un lector de placas. Se usaron 4 réplicas (pocillos) para cada concentración de compuesto. Los valores de IC₅₀ se calcularon, a partir de las correspondientes curvas dosis-respuesta en escala semilogarítmica, como la concentración de compuesto que daba un 50% de la supervivencia celular de control sin tratar.

Resultados

Una selección de siete β -lactamas funcionalizadas, sintetizadas por reacción multicomponente de Passerini, Passerini-Smiles y Ugi, formaron parte de un ensayo de actividad citotóxica frente a la línea celular promielocítica de la leucemia humana (HL60). En la Tabla 1 se recogen los valores de supervivencia celular observados para cada uno de los compuestos junto con su representación gráfica.

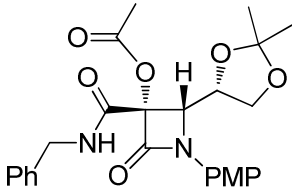
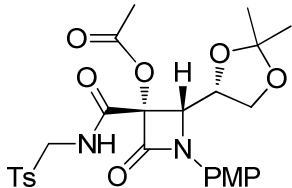
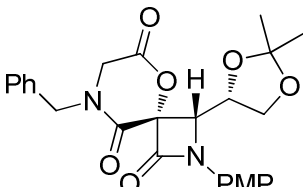
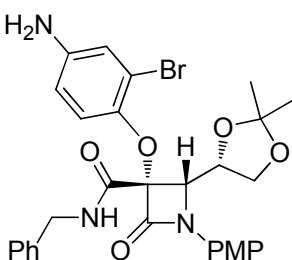
Tabla 1. Valores de supervivencia celular (% del control sin tratar) tras incubación con las concentraciones indicadas ($\mu\text{g/mL}$) y curvas dosis respuesta de β -lactamas seleccionadas

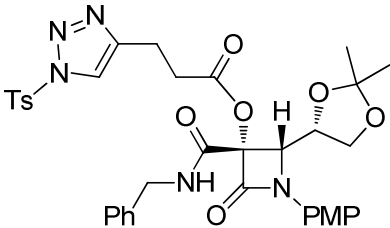
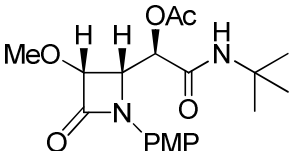
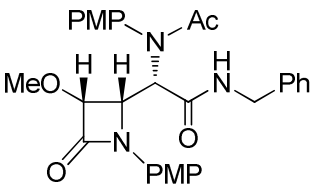
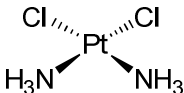
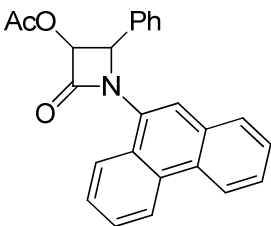
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	HL60						
	<i>sin-(+)-13f</i>	<i>sin-(+)-13l</i>	(-)-15	(+)-17	(-)-18a	<i>anti-(+)-25e</i>	<i>sin-(+)-26k</i>
100	10	0	4	0	0	25	5
50	50	13	76	5	39	54	64
25	80	83	97	34	78	83	89
12.5	100	95	100	73	100	94	99
6.25	100	100	100	96	100	100	100
3.125	100	100	100	97	100	100	100
1.5625	100	100	100	100	100	100	100
0.78125	100	100	100	100	100	100	100
0.390625	100	100	100	100	100	100	100
0.1	100	100	100	100	100	100	100



A partir de las correspondientes curvas dosis-respuesta anteriores, se determinaron los valores de concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) de cada uno de los compuestos frente a la línea celular HL60. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2, junto con los valores de IC₅₀ de algunos compuestos de referencia de reconocida actividad citotóxica (Cisplatino y una β -lactama N-poliaromática). Como puede observarse, las β -lactamas sintetizadas mostraron actividad citotóxica frente a la línea celular ensayada en todos los casos. Sin embargo, los valores de IC₅₀ obtenidos resultaron ser superiores a los compuestos de referencia, lo que pone de manifiesto la menor actividad citotóxica de los productos preparados. La β -lactama 3-carbamoil-3-fenoxi-sustituida (+)-**17** fue el compuesto más activo de la serie, por lo que podría ser considerado como un candidato inicial para el desarrollo de nuevos agentes citotóxicos basados en el núcleo de 2-azetidinona.

Tabla 2. Citotoxicidad *in vitro* de β -lactamas seleccionadas y compuestos de referencia frente a línea celular de leucemia HL60

Compuesto	Estructura	IC ₅₀ (μg/mL)	IC ₅₀ (μM)
<i>sin</i> -(+)- 13f		46	98.29
<i>sin</i> -(+)- 13l		38	67.14
(-)- 15		64	137.34
(+)- 17		20	38.68

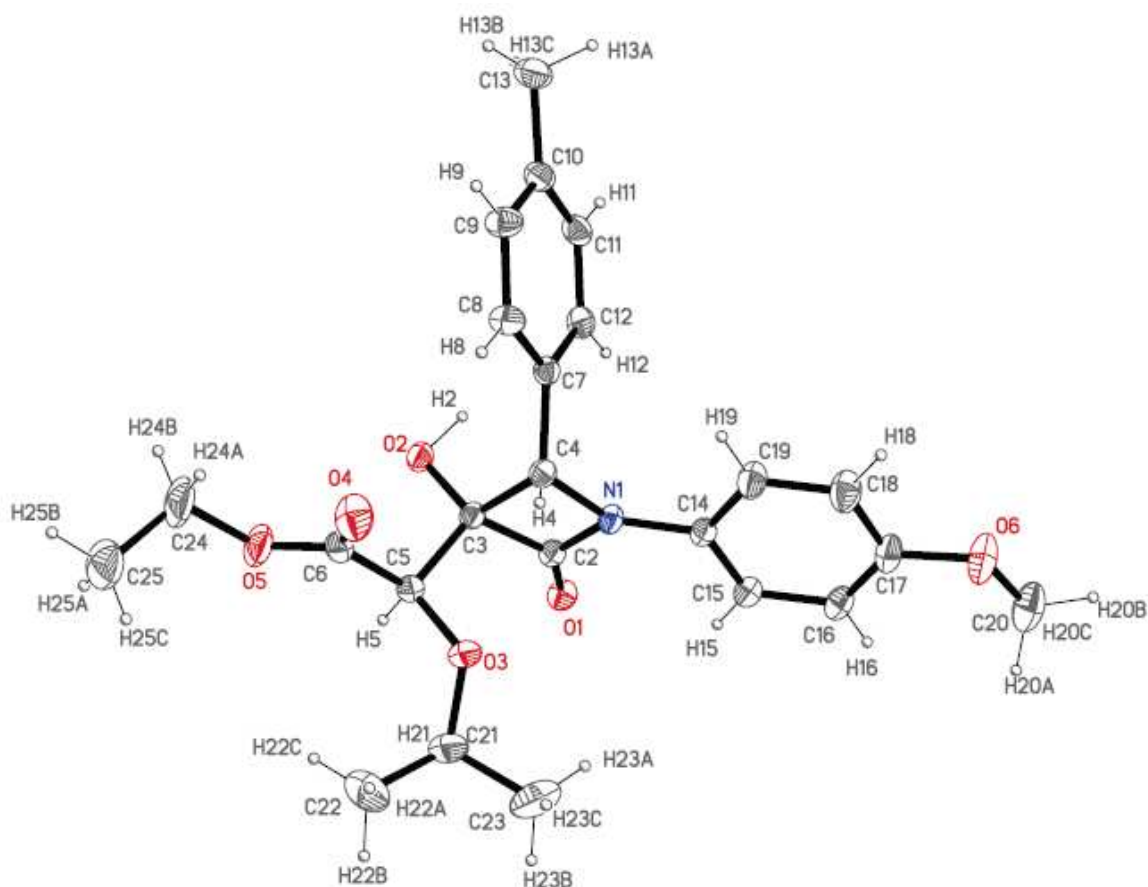
(-)- 18a		40	56.90
<i>anti</i> -(+)- 25e		61	161.38
<i>sin</i> -(+)- 26k		60	116.05
Cisplatino		0.49	1.63
N-fenantrenil- β -lactama		1.98	5.21

II. Programa PD² (Phenotype Drug Discovery) de Eli Lilly & Company

Una selección estructuralmente variada de compuestos sintetizados en la presente Tesis Doctoral formó parte del programa PD² en colaboración con la compañía farmacéutica Lilly. Los compuestos *sin*-(+)-**9a**, *sin*-(\pm)-**9b**, *sin*-(\pm)-**9f**, *sin*-(\pm)-**9h**, *sin*-(\pm)-**9j**, *sin*-(\pm)-**10b**, *anti*-(+)-**12c**, *sin*-(\pm)-**12d**, *sin*-(\pm)-**12h**, *sin*-(\pm)-**13c**, *sin*-(+)-**25a**, *sin*-(+)-**25b**, *sin*-(+)-**25d**, *sin*-(+)-**26a**, *anti*-(+)-**35b** y *anti*-(+)-**36b** superaron un cribado virtual previo y se incluyeron en diferentes ensayos fenotípicos de relevancia patológica. Sin embargo, ningún compuesto mostró un perfil de actividad significativo en los distintos paneles ensayados (Alzheimer, Cáncer, Diabetes y Formación de Hueso).

DATOS CRISTALOGRÁFICOS

I. Datos cristalográficos para el compuesto *sin*-(±)-9f



El compuesto *sin*-(±)-**9f** se cristalizó en una mezcla de *n*-hexano/cloruro de metileno en proporción 5:1 a 20 °C.

Crystal data

Empirical formula	C ₂₄ H ₂₉ N O ₆	
Formula weight	427.48	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.2178(10) Å	α = 79.964(2)°.
	b = 10.9974(12) Å	β = 71.839(2)°.
	c = 12.3831(13) Å	γ = 89.979(2)°.
Volume	1172.6(2) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.211 Mg/m ³	

Absorption coefficient	0.087 mm ⁻¹
F(000)	456
Crystal size	0.35 x 0.17 x 0.17 mm ³
Theta range for data collection	1.76 to 25.00°.
Index ranges	-10<=h<=10, -13<=k<=11, -14<=l<=14
Reflections collected	9092
Independent reflections	4016 [R(int) = 0.0425]
Completeness to theta = 25.00°	97.4 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4016 / 0 / 280
Goodness-of-fit on F ²	1.005
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0558, wR2 = 0.1507
R indices (all data)	R1 = 0.1113, wR2 = 0.1764
Largest diff. peak and hole	0.278 and -0.236 e.Å ⁻³

Distancias de enlace (Å) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

C(2)-O(1)	1.221(3)	C(9)-C(10)	1.376(4)
C(2)-N(1)	1.360(3)	C(9)-H(9)	0.9300
C(2)-C(3)	1.529(4)	C(10)-C(11)	1.378(4)
C(3)-O(2)	1.400(3)	C(10)-C(13)	1.504(4)
C(3)-C(5)	1.525(4)	C(11)-C(12)	1.376(4)
C(3)-C(4)	1.582(3)	C(11)-H(11)	0.9300
C(4)-C(7)	1.497(4)	C(12)-H(12)	0.9300
C(4)-N(1)	1.482(3)	C(13)-H(13A)	0.9600
C(4)-H(4)	0.9459	C(13)-H(13B)	0.9600
C(5)-O(3)	1.402(3)	C(13)-H(13C)	0.9600
C(5)-C(6)	1.514(4)	C(14)-C(15)	1.373(4)
C(5)-H(5)	0.9432	C(14)-C(19)	1.391(4)
C(6)-O(4)	1.195(4)	C(14)-N(1)	1.410(3)
C(6)-O(5)	1.315(4)	C(15)-C(16)	1.394(4)
C(7)-C(8)	1.384(4)	C(15)-H(15)	0.9300
C(7)-C(12)	1.386(4)	C(16)-C(17)	1.377(4)
C(8)-C(9)	1.382(4)	C(16)-H(16)	0.9300
C(8)-H(8)	0.9300	C(17)-C(18)	1.368(5)

C(17)-O(6)	1.376(4)	C(22)-H(22B)	0.9600
C(18)-C(19)	1.365(4)	C(22)-H(22C)	0.9600
C(18)-H(18)	0.9300	C(23)-H(23A)	0.9600
C(19)-H(19)	0.9300	C(23)-H(23B)	0.9600
C(20)-O(6)	1.340(4)	C(23)-H(23C)	0.9600
C(20)-H(20A)	0.9600	C(24)-C(25)	1.369(6)
C(20)-H(20B)	0.9600	C(24)-O(5)	1.447(4)
C(20)-H(20C)	0.9600	C(24)-H(24A)	0.9700
C(21)-O(3)	1.432(4)	C(24)-H(24B)	0.9700
C(21)-C(22)	1.436(6)	C(25)-H(25A)	0.9600
C(21)-C(23)	1.492(6)	C(25)-H(25B)	0.9600
C(21)-H(21)	0.9800	C(25)-H(25C)	0.9600
C(22)-H(22A)	0.9600	O(2)-H(2)	1.1649

Ángulos de enlace (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

O(1)-C(2)-N(1)	132.2(3)	C(3)-C(5)-H(5)	111.2
O(1)-C(2)-C(3)	135.2(3)	O(4)-C(6)-O(5)	124.0(3)
N(1)-C(2)-C(3)	92.6(2)	O(4)-C(6)-C(5)	124.7(3)
O(2)-C(3)-C(2)	117.6(2)	O(5)-C(6)-C(5)	111.3(3)
O(2)-C(3)-C(5)	107.5(2)	C(8)-C(7)-C(12)	117.7(3)
C(2)-C(3)-C(5)	113.3(2)	C(8)-C(7)-C(4)	119.5(3)
O(2)-C(3)-C(4)	117.7(2)	C(12)-C(7)-C(4)	122.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)	85.43(19)	C(7)-C(8)-C(9)	120.8(3)
C(5)-C(3)-C(4)	114.3(2)	C(7)-C(8)-H(8)	119.6
C(7)-C(4)-N(1)	116.8(2)	C(9)-C(8)-H(8)	119.6
C(7)-C(4)-C(3)	116.4(2)	C(10)-C(9)-C(8)	121.9(3)
N(1)-C(4)-C(3)	86.08(18)	C(10)-C(9)-H(9)	119.0
C(7)-C(4)-H(4)	114.2	C(8)-C(9)-H(9)	119.0
N(1)-C(4)-H(4)	109.3	C(11)-C(10)-C(9)	116.8(3)
C(3)-C(4)-H(4)	110.8	C(11)-C(10)-C(13)	120.7(3)
O(3)-C(5)-C(6)	110.6(2)	C(9)-C(10)-C(13)	122.4(3)
O(3)-C(5)-C(3)	107.6(2)	C(10)-C(11)-C(12)	122.3(3)
C(6)-C(5)-C(3)	110.5(2)	C(10)-C(11)-H(11)	118.9
O(3)-C(5)-H(5)	105.6	C(12)-C(11)-H(11)	118.9
C(6)-C(5)-H(5)	111.3	C(11)-C(12)-C(7)	120.6(3)

C(11)-C(12)-H(12)	119.7	O(3)-C(21)-H(21)	108.1
C(7)-C(12)-H(12)	119.7	C(22)-C(21)-H(21)	108.1
C(10)-C(13)-H(13A)	109.5	C(23)-C(21)-H(21)	108.1
C(10)-C(13)-H(13B)	109.5	C(21)-C(22)-H(22A)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5	C(21)-C(22)-H(22B)	109.5
C(10)-C(13)-H(13C)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
C(15)-C(14)-C(19)	118.9(3)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5
C(15)-C(14)-N(1)	121.5(3)	C(21)-C(23)-H(23A)	109.5
C(19)-C(14)-N(1)	119.7(3)	C(21)-C(23)-H(23B)	109.5
C(14)-C(15)-C(16)	120.6(3)	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
C(14)-C(15)-H(15)	119.7	C(21)-C(23)-H(23C)	109.5
C(16)-C(15)-H(15)	119.7	H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
C(17)-C(16)-C(15)	119.4(3)	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
C(17)-C(16)-H(16)	120.3	C(25)-C(24)-O(5)	112.6(4)
C(15)-C(16)-H(16)	120.3	C(25)-C(24)-H(24A)	109.1
C(18)-C(17)-C(16)	120.1(3)	O(5)-C(24)-H(24A)	109.1
C(18)-C(17)-O(6)	115.5(3)	C(25)-C(24)-H(24B)	109.1
C(16)-C(17)-O(6)	124.4(3)	O(5)-C(24)-H(24B)	109.1
C(17)-C(18)-C(19)	120.7(3)	H(24A)-C(24)-H(24B)	107.8
C(17)-C(18)-H(18)	119.7	C(24)-C(25)-H(25A)	109.5
C(19)-C(18)-H(18)	119.7	C(24)-C(25)-H(25B)	109.5
C(14)-C(19)-C(18)	120.5(3)	H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
C(14)-C(19)-H(19)	119.8	C(24)-C(25)-H(25C)	109.5
C(18)-C(19)-H(19)	119.8	H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
O(6)-C(20)-H(20A)	109.5	H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5
O(6)-C(20)-H(20B)	109.5	C(2)-N(1)-C(14)	133.2(2)
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5	C(2)-N(1)-C(4)	95.8(2)
O(6)-C(20)-H(20C)	109.5	C(14)-N(1)-C(4)	130.3(2)
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5	C(3)-O(2)-H(2)	111.1
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5	C(5)-O(3)-C(21)	115.8(2)
O(3)-C(21)-C(22)	113.7(4)	C(6)-O(5)-C(24)	117.7(3)
O(3)-C(21)-C(23)	105.1(4)	C(20)-O(6)-C(17)	120.0(3)
C(22)-C(21)-C(23)	113.3(4)		

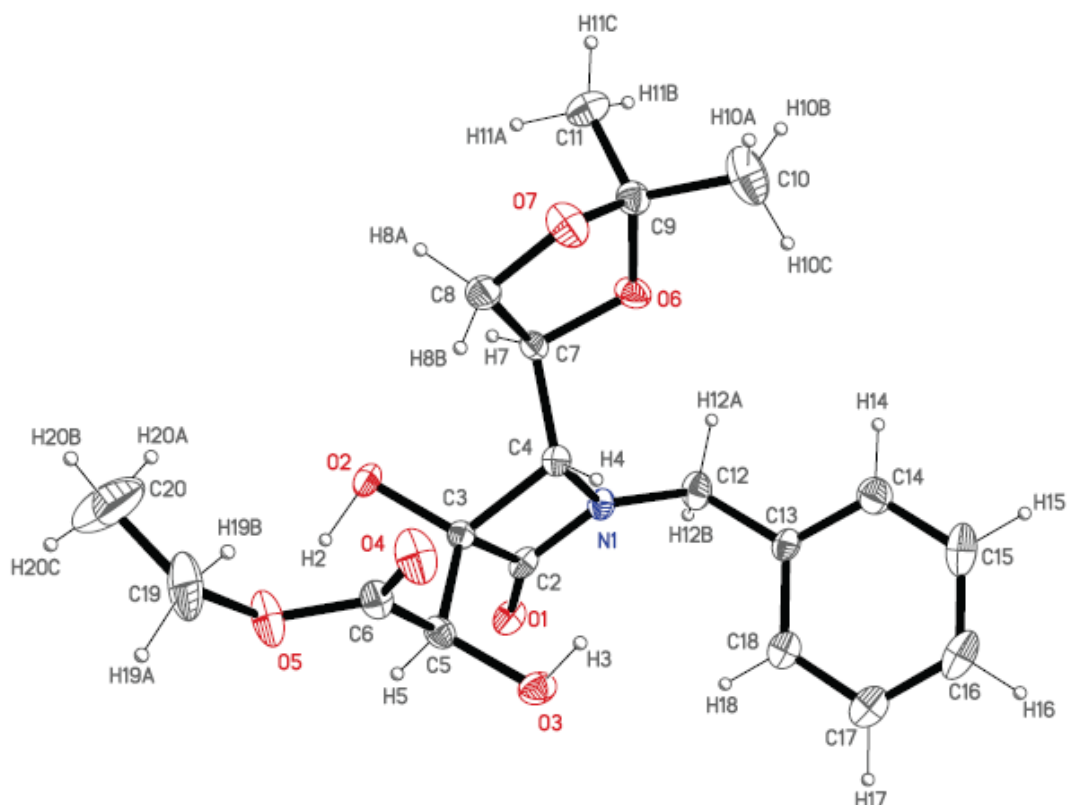
Ángulos de torsión (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-59.8(4)	C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	-0.5(4)
N(1)-C(2)-C(3)-O(2)	120.2(2)	C(4)-C(7)-C(12)-C(11)	175.2(2)
O(1)-C(2)-C(3)-C(5)	66.7(4)	C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.7(5)
N(1)-C(2)-C(3)-C(5)	-113.3(2)	N(1)-C(14)-C(15)-C(16)	179.2(3)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.8(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.7(5)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.2(2)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.3(5)
O(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-1.9(3)	C(15)-C(16)-C(17)-O(6)	-179.8(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	117.0(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.1(6)
C(5)-C(3)-C(4)-C(7)	-129.5(3)	O(6)-C(17)-C(18)-C(19)	179.5(3)
O(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-120.0(2)	C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	0.4(5)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-1.13(19)	N(1)-C(14)-C(19)-C(18)	-179.5(3)
C(5)-C(3)-C(4)-N(1)	112.4(2)	C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	0.0(6)
O(2)-C(3)-C(5)-O(3)	177.4(2)	O(1)-C(2)-N(1)-C(14)	-10.7(5)
C(2)-C(3)-C(5)-O(3)	45.7(3)	C(3)-C(2)-N(1)-C(14)	169.3(3)
C(4)-C(3)-C(5)-O(3)	-50.0(3)	O(1)-C(2)-N(1)-C(4)	178.7(3)
O(2)-C(3)-C(5)-C(6)	-61.8(3)	C(3)-C(2)-N(1)-C(4)	-1.3(2)
C(2)-C(3)-C(5)-C(6)	166.5(2)	C(15)-C(14)-N(1)-C(2)	-3.7(5)
C(4)-C(3)-C(5)-C(6)	70.8(3)	C(19)-C(14)-N(1)-C(2)	176.2(3)
O(3)-C(5)-C(6)-O(4)	46.4(4)	C(15)-C(14)-N(1)-C(4)	164.1(3)
C(3)-C(5)-C(6)-O(4)	-72.6(4)	C(19)-C(14)-N(1)-C(4)	-16.0(4)
O(3)-C(5)-C(6)-O(5)	-133.4(3)	C(7)-C(4)-N(1)-C(2)	-116.4(2)
C(3)-C(5)-C(6)-O(5)	107.6(3)	C(3)-C(4)-N(1)-C(2)	1.3(2)
N(1)-C(4)-C(7)-C(8)	-156.6(2)	C(7)-C(4)-N(1)-C(14)	72.5(4)
C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	103.9(3)	C(3)-C(4)-N(1)-C(14)	-169.8(3)
N(1)-C(4)-C(7)-C(12)	27.8(4)	C(6)-C(5)-O(3)-C(21)	108.4(3)
C(3)-C(4)-C(7)-C(12)	-71.7(3)	C(3)-C(5)-O(3)-C(21)	-130.9(3)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	0.4(4)	C(22)-C(21)-O(3)-C(5)	-77.9(4)
C(4)-C(7)-C(8)-C(9)	-175.5(3)	C(23)-C(21)-O(3)-C(5)	157.5(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.3(5)	O(4)-C(6)-O(5)-C(24)	3.2(6)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.8(5)	C(5)-C(6)-O(5)-C(24)	-177.1(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(13)	177.5(3)	C(25)-C(24)-O(5)-C(6)	-118.8(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.7(4)	C(18)-C(17)-O(6)-C(20)	-171.9(4)
C(13)-C(10)-C(11)-C(12)	-177.7(3)	C(16)-C(17)-O(6)-C(20)	7.7(5)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	0.0(4)		

Distancias y ángulos de enlace [Å,°] para los puentes de hidrógeno con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(2)...O(1)#1	1.16	1.71	2.821(3)	157.6

II. Datos cristalográficos para el compuesto *sin*-(–)-**9k**



El compuesto *sin*-(–)-**9k** se cristalizó en una mezcla de *n*-hexano/cloruro de metileno en proporción 5:1 a 20 °C.

Crystal data

Empirical formula	C ₁₉ H ₂₅ N O ₇	
Formula weight	379.40	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 5.5776(7)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 13.9511(17)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 25.656(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$1996.4(4)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.262 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.096 mm ⁻¹	
F(000)	808	

Crystal size	0.45 x 0.07 x 0.04 mm ³
Theta range for data collection	1.59 to 25.00°.
Index ranges	-6<=h<=6, -16<=k<=16, -24<=l<=30
Reflections collected	15396
Independent reflections	3507 [R(int) = 0.1120]
Completeness to theta = 25.00°	99.6 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3507 / 0 / 245
Goodness-of-fit on F ²	0.882
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0464, wR2 = 0.0832
R indices (all data)	R1 = 0.1735, wR2 = 0.1060
Absolute structure parameter	0(2)
Largest diff. peak and hole	0.183 and -0.220 e.Å ⁻³

Distancias de enlace (Å) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

C(2)-O(1)	1.241(5)	C(8)-H(8B)	0.9700
C(2)-N(1)	1.321(5)	C(9)-O(6)	1.431(5)
C(2)-C(3)	1.544(6)	C(9)-O(7)	1.419(5)
C(3)-O(2)	1.415(4)	C(9)-C(10)	1.496(6)
C(3)-C(5)	1.542(5)	C(9)-C(11)	1.497(6)
C(3)-C(4)	1.562(5)	C(10)-H(10A)	0.9600
C(4)-N(1)	1.482(5)	C(10)-H(10B)	0.9600
C(4)-C(7)	1.496(5)	C(10)-H(10C)	0.9600
C(4)-H(4)	0.9586	C(11)-H(11A)	0.9600
C(5)-O(3)	1.417(4)	C(11)-H(11B)	0.9600
C(5)-C(6)	1.487(6)	C(11)-H(11C)	0.9600
C(5)-H(5)	0.9528	C(12)-N(1)	1.461(5)
C(6)-O(4)	1.191(5)	C(12)-C(13)	1.506(6)
C(6)-O(5)	1.324(5)	C(12)-H(12A)	0.9700
C(7)-O(6)	1.438(4)	C(12)-H(12B)	0.9700
C(7)-C(8)	1.546(5)	C(13)-C(14)	1.360(6)
C(7)-H(7)	0.9436	C(13)-C(18)	1.379(6)
C(8)-O(7)	1.397(5)	C(14)-C(15)	1.365(7)
C(8)-H(8A)	0.9700	C(14)-H(14)	0.9300

C(15)-C(16)	1.336(7)	C(19)-O(5)	1.476(6)
C(15)-H(15)	0.9300	C(19)-H(19A)	0.9700
C(16)-C(17)	1.392(7)	C(19)-H(19B)	0.9700
C(16)-H(16)	0.9300	C(20)-H(20A)	0.9600
C(17)-C(18)	1.366(7)	C(20)-H(20B)	0.9600
C(17)-H(17)	0.9300	C(20)-H(20C)	0.9600
C(18)-H(18)	0.9300	O(2)-H(2)	1.0314
C(19)-C(20)	1.426(8)	O(3)-H(3)	1.0348

Ángulos de enlace (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

O(1)-C(2)-N(1)	132.6(5)	O(6)-C(7)-C(8)	103.8(3)
O(1)-C(2)-C(3)	135.0(5)	C(4)-C(7)-C(8)	112.7(4)
N(1)-C(2)-C(3)	92.4(4)	O(6)-C(7)-H(7)	110.8
O(2)-C(3)-C(5)	110.2(3)	C(4)-C(7)-H(7)	109.6
O(2)-C(3)-C(2)	115.9(3)	C(8)-C(7)-H(7)	111.9
C(5)-C(3)-C(2)	112.9(3)	O(7)-C(8)-C(7)	104.4(3)
O(2)-C(3)-C(4)	113.0(3)	O(7)-C(8)-H(8A)	110.9
C(5)-C(3)-C(4)	118.0(3)	C(7)-C(8)-H(8A)	110.9
C(2)-C(3)-C(4)	85.0(3)	O(7)-C(8)-H(8B)	110.9
N(1)-C(4)-C(7)	112.9(4)	C(7)-C(8)-H(8B)	110.9
N(1)-C(4)-C(3)	85.8(3)	H(8A)-C(8)-H(8B)	108.9
C(7)-C(4)-C(3)	115.7(4)	O(6)-C(9)-O(7)	104.0(4)
N(1)-C(4)-H(4)	112.8	O(6)-C(9)-C(10)	108.6(4)
C(7)-C(4)-H(4)	113.6	O(7)-C(9)-C(10)	108.2(4)
C(3)-C(4)-H(4)	113.1	O(6)-C(9)-C(11)	110.5(4)
O(3)-C(5)-C(6)	110.9(4)	O(7)-C(9)-C(11)	112.5(4)
O(3)-C(5)-C(3)	112.2(3)	C(10)-C(9)-C(11)	112.5(4)
C(6)-C(5)-C(3)	110.3(4)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
O(3)-C(5)-H(5)	110.5	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	111.9	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(3)-C(5)-H(5)	100.6	C(9)-C(10)-H(10C)	109.5
O(4)-C(6)-O(5)	122.5(5)	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
O(4)-C(6)-C(5)	125.6(5)	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
O(5)-C(6)-C(5)	111.9(5)	C(9)-C(11)-H(11A)	109.5
O(6)-C(7)-C(4)	107.8(3)	C(9)-C(11)-H(11B)	109.5

H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5	C(16)-C(17)-H(17)	120.3
C(9)-C(11)-H(11C)	109.5	C(17)-C(18)-C(13)	121.4(6)
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5	C(17)-C(18)-H(18)	119.3
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5	C(13)-C(18)-H(18)	119.3
N(1)-C(12)-C(13)	113.0(4)	C(20)-C(19)-O(5)	108.3(6)
N(1)-C(12)-H(12A)	109.0	C(20)-C(19)-H(19A)	110.0
C(13)-C(12)-H(12A)	109.0	O(5)-C(19)-H(19A)	110.0
N(1)-C(12)-H(12B)	109.0	C(20)-C(19)-H(19B)	110.0
C(13)-C(12)-H(12B)	109.0	O(5)-C(19)-H(19B)	110.0
H(12A)-C(12)-H(12B)	107.8	H(19A)-C(19)-H(19B)	108.4
C(14)-C(13)-C(18)	117.6(5)	C(19)-C(20)-H(20A)	109.5
C(14)-C(13)-C(12)	123.0(5)	C(19)-C(20)-H(20B)	109.5
C(18)-C(13)-C(12)	119.4(5)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(13)-C(14)-C(15)	121.1(5)	C(19)-C(20)-H(20C)	109.5
C(13)-C(14)-H(14)	119.4	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
C(15)-C(14)-H(14)	119.4	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(16)-C(15)-C(14)	121.7(7)	C(2)-N(1)-C(12)	129.6(4)
C(16)-C(15)-H(15)	119.2	C(2)-N(1)-C(4)	96.7(3)
C(14)-C(15)-H(15)	119.2	C(12)-N(1)-C(4)	133.6(4)
C(15)-C(16)-C(17)	118.5(7)	C(3)-O(2)-H(2)	98.8
C(15)-C(16)-H(16)	120.7	C(5)-O(3)-H(3)	107.5
C(17)-C(16)-H(16)	120.7	C(6)-O(5)-C(19)	117.4(4)
C(18)-C(17)-C(16)	119.4(6)	C(9)-O(6)-C(7)	107.5(3)
C(18)-C(17)-H(17)	120.3	C(8)-O(7)-C(9)	107.5(3)

Ángulos de torsión (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

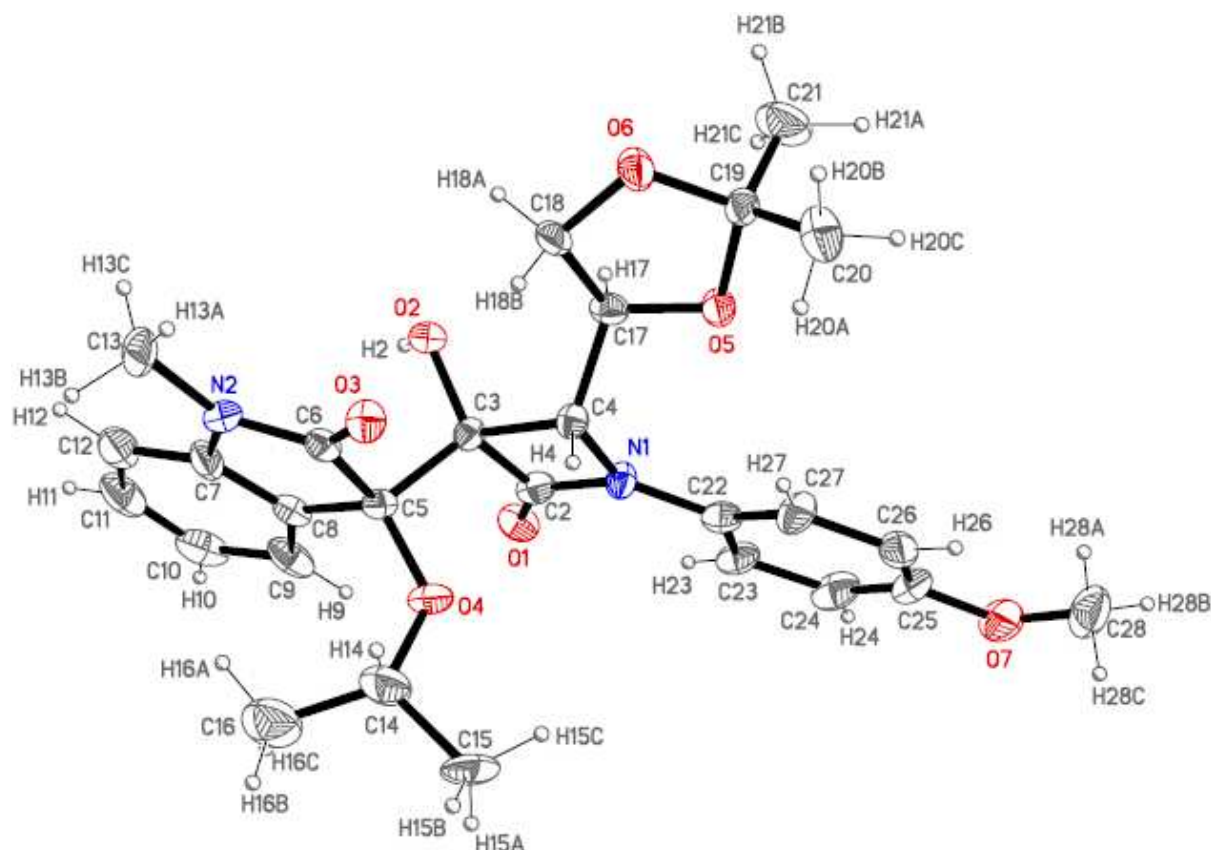
O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-65.9(7)	C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-1.9(3)
N(1)-C(2)-C(3)-O(2)	115.3(4)	O(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-4.5(5)
O(1)-C(2)-C(3)-C(5)	62.6(6)	C(5)-C(3)-C(4)-C(7)	-135.2(4)
N(1)-C(2)-C(3)-C(5)	-116.2(4)	C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	111.5(4)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.1(5)	O(2)-C(3)-C(5)-O(3)	-175.5(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	2.2(3)	C(2)-C(3)-C(5)-O(3)	53.1(5)
O(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-118.0(3)	C(4)-C(3)-C(5)-O(3)	-43.6(5)
C(5)-C(3)-C(4)-N(1)	111.3(4)	O(2)-C(3)-C(5)-C(6)	-51.3(5)

C(2)-C(3)-C(5)-C(6)	177.3(4)	O(1)-C(2)-N(1)-C(12)	-2.8(8)
C(4)-C(3)-C(5)-C(6)	80.6(5)	C(3)-C(2)-N(1)-C(12)	176.0(4)
O(3)-C(5)-C(6)-O(4)	44.9(7)	O(1)-C(2)-N(1)-C(4)	178.9(5)
C(3)-C(5)-C(6)-O(4)	-80.0(6)	C(3)-C(2)-N(1)-C(4)	-2.3(3)
O(3)-C(5)-C(6)-O(5)	-136.8(4)	C(13)-C(12)-N(1)-C(2)	-103.2(5)
C(3)-C(5)-C(6)-O(5)	98.2(5)	C(13)-C(12)-N(1)-C(4)	74.5(6)
N(1)-C(4)-C(7)-O(6)	-65.9(5)	C(7)-C(4)-N(1)-C(2)	-113.9(4)
C(3)-C(4)-C(7)-O(6)	-162.5(3)	C(3)-C(4)-N(1)-C(2)	2.3(3)
N(1)-C(4)-C(7)-C(8)	-179.8(4)	C(7)-C(4)-N(1)-C(12)	67.9(6)
C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	83.6(5)	C(3)-C(4)-N(1)-C(12)	-175.9(4)
O(6)-C(7)-C(8)-O(7)	-8.0(5)	O(4)-C(6)-O(5)-C(19)	-0.5(8)
C(4)-C(7)-C(8)-O(7)	108.4(4)	C(5)-C(6)-O(5)-C(19)	-178.9(5)
N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	-121.2(5)	C(20)-C(19)-O(5)-C(6)	120.3(6)
N(1)-C(12)-C(13)-C(18)	61.2(6)	O(7)-C(9)-O(6)-C(7)	31.2(5)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.2(7)	C(10)-C(9)-O(6)-C(7)	146.3(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-177.7(5)	C(11)-C(9)-O(6)-C(7)	-89.8(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-2.0(9)	C(4)-C(7)-O(6)-C(9)	-134.0(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	5.1(10)	C(8)-C(7)-O(6)-C(9)	-14.3(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-6.1(9)	C(7)-C(8)-O(7)-C(9)	27.6(5)
C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	4.1(9)	O(6)-C(9)-O(7)-C(8)	-37.1(5)
C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-1.0(8)	C(10)-C(9)-O(7)-C(8)	-152.5(4)
C(12)-C(13)-C(18)-C(17)	176.7(5)	C(11)-C(9)-O(7)-C(8)	82.6(5)

Distancias y ángulos de enlace [Å,°] para los puentes de hidrógeno con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(2)...O(4)#1	1.03	1.79	2.730(5)	149.8
O(3)-H(3)...O(1)#2	1.03	1.78	2.773(4)	159.1

III. Datos cristalográficos para el compuesto *sin*-(+)-12f



El compuesto *sin*-(+)-**12f** se cristalizó en una mezcla de *n*-hexano/cloruro de metileno en proporción 3:1 a 20 °C.

Crystal data

Empirical formula	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₇	
Formula weight	496.55	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Tetragonal	
Space group	P4(3)	
Unit cell dimensions	a = 11.172(2) Å	α = 90°.
	b = 11.172(2) Å	β = 90°.
	c = 20.816(5) Å	γ = 90°.
Volume	2598.2(10) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.269 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.092 mm ⁻¹	

F(000)	1056
Crystal size	0.48 x 0.09 x 0.09 mm ³
Theta range for data collection	1.82 to 24.99°.
Index ranges	-13<=h<=12, -13<=k<=11, -24<=l<=24
Reflections collected	20089
Independent reflections	4551 [R(int) = 0.1830]
Completeness to theta = 24.99°	100.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4551 / 5 / 326
Goodness-of-fit on F ²	0.915
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0591, wR2 = 0.1100
R indices (all data)	R1 = 0.2285, wR2 = 0.1388
Extinction coefficient	0.0085(8)
Largest diff. peak and hole	0.188 and -0.185 e.Å ⁻³

Distancias de enlace (Å) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

C(2)-O(1)	1.226(8)	C(10)-C(11)	1.342(12)
C(2)-N(1)	1.334(9)	C(10)-H(10)	0.9300
C(2)-C(3)	1.538(9)	C(11)-C(12)	1.397(12)
C(3)-O(2)	1.423(7)	C(11)-H(11)	0.9300
C(3)-C(4)	1.538(8)	C(12)-H(12)	0.9300
C(3)-C(5)	1.538(8)	C(13)-N(2)	1.439(8)
C(4)-C(17)	1.491(8)	C(13)-H(13A)	0.9600
C(4)-N(1)	1.494(7)	C(13)-H(13B)	0.9600
C(4)-H(4)	0.9800	C(13)-H(13C)	0.9600
C(5)-O(4)	1.394(7)	C(14)-O(4)	1.386(9)
C(5)-C(8)	1.488(9)	C(14)-C(16)	1.468(5)
C(5)-C(6)	1.556(9)	C(14)-C(15)	1.486(5)
C(6)-O(3)	1.245(8)	C(14)-H(14)	0.9800
C(6)-N(2)	1.343(8)	C(15)-H(15A)	0.9600
C(7)-C(8)	1.337(10)	C(15)-H(15B)	0.9600
C(7)-C(12)	1.378(10)	C(15)-H(15C)	0.9600
C(7)-N(2)	1.411(9)	C(16)-H(16A)	0.9600
C(8)-C(9)	1.385(9)	C(16)-H(16B)	0.9600
C(9)-C(10)	1.422(11)	C(16)-H(16C)	0.9600
C(9)-H(9)	0.9300	C(17)-O(5)	1.426(7)

C(17)-C(18)	1.506(8)	C(22)-C(23)	1.394(8)
C(17)-H(17)	0.9800	C(22)-N(1)	1.418(9)
C(18)-O(6)	1.392(7)	C(23)-C(24)	1.420(10)
C(18)-H(18A)	0.9700	C(23)-H(23)	0.9300
C(18)-H(18B)	0.9700	C(24)-C(25)	1.331(10)
C(19)-O(6)	1.420(7)	C(24)-H(24)	0.9300
C(19)-O(5)	1.431(8)	C(25)-C(26)	1.345(9)
C(19)-C(20)	1.483(5)	C(25)-O(7)	1.384(9)
C(19)-C(21)	1.492(5)	C(26)-C(27)	1.417(10)
C(20)-H(20A)	0.9600	C(26)-H(26)	0.9300
C(20)-H(20B)	0.9600	C(27)-H(27)	0.9300
C(20)-H(20C)	0.9600	C(28)-O(7)	1.386(9)
C(21)-H(21A)	0.9600	C(28)-H(28A)	0.9600
C(21)-H(21B)	0.9600	C(28)-H(28B)	0.9600
C(21)-H(21C)	0.9600	C(28)-H(28C)	0.9600
C(22)-C(27)	1.322(9)	O(2)-H(2)	0.8200

Ángulos de enlace (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

O(1)-C(2)-N(1)	133.4(8)	C(8)-C(5)-C(3)	113.0(6)
O(1)-C(2)-C(3)	134.3(8)	O(4)-C(5)-C(6)	113.1(6)
N(1)-C(2)-C(3)	92.3(7)	C(8)-C(5)-C(6)	101.0(7)
O(2)-C(3)-C(4)	112.5(5)	C(3)-C(5)-C(6)	108.0(5)
O(2)-C(3)-C(5)	109.1(6)	O(3)-C(6)-N(2)	125.9(8)
C(4)-C(3)-C(5)	119.3(6)	O(3)-C(6)-C(5)	126.1(8)
O(2)-C(3)-C(2)	115.3(6)	N(2)-C(6)-C(5)	107.9(7)
C(4)-C(3)-C(2)	85.8(6)	C(8)-C(7)-C(12)	123.4(10)
C(5)-C(3)-C(2)	113.5(6)	C(8)-C(7)-N(2)	111.0(8)
C(17)-C(4)-N(1)	116.5(6)	C(12)-C(7)-N(2)	125.5(11)
C(17)-C(4)-C(3)	115.4(6)	C(7)-C(8)-C(9)	121.2(9)
N(1)-C(4)-C(3)	86.4(5)	C(7)-C(8)-C(5)	109.7(8)
C(17)-C(4)-H(4)	112.1	C(9)-C(8)-C(5)	129.1(9)
N(1)-C(4)-H(4)	112.1	C(8)-C(9)-C(10)	116.5(10)
C(3)-C(4)-H(4)	112.1	C(8)-C(9)-H(9)	121.8
O(4)-C(5)-C(8)	117.9(6)	C(10)-C(9)-H(9)	121.8
O(4)-C(5)-C(3)	103.7(6)	C(11)-C(10)-C(9)	120.8(11)

C(11)-C(10)-H(10)	119.6	C(4)-C(17)-H(17)	109.6
C(9)-C(10)-H(10)	119.6	C(18)-C(17)-H(17)	109.6
C(10)-C(11)-C(12)	122.2(11)	O(6)-C(18)-C(17)	106.7(6)
C(10)-C(11)-H(11)	118.9	O(6)-C(18)-H(18A)	110.4
C(12)-C(11)-H(11)	118.9	C(17)-C(18)-H(18A)	110.4
C(7)-C(12)-C(11)	115.8(10)	O(6)-C(18)-H(18B)	110.4
C(7)-C(12)-H(12)	122.1	C(17)-C(18)-H(18B)	110.4
C(11)-C(12)-H(12)	122.1	H(18A)-C(18)-H(18B)	108.6
N(2)-C(13)-H(13A)	109.5	O(6)-C(19)-O(5)	104.2(5)
N(2)-C(13)-H(13B)	109.5	O(6)-C(19)-C(20)	112.1(6)
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5	O(5)-C(19)-C(20)	107.1(6)
N(2)-C(13)-H(13C)	109.5	O(6)-C(19)-C(21)	107.3(6)
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5	O(5)-C(19)-C(21)	111.0(6)
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5	C(20)-C(19)-C(21)	114.7(7)
O(4)-C(14)-C(16)	123.6(8)	C(19)-C(20)-H(20A)	109.5
O(4)-C(14)-C(15)	111.7(8)	C(19)-C(20)-H(20B)	109.5
C(16)-C(14)-C(15)	118.2(8)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
O(4)-C(14)-H(14)	98.5	C(19)-C(20)-H(20C)	109.5
C(16)-C(14)-H(14)	98.5	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
C(15)-C(14)-H(14)	98.5	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(14)-C(15)-H(15A)	109.5	C(19)-C(21)-H(21A)	109.5
C(14)-C(15)-H(15B)	109.5	C(19)-C(21)-H(21B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(14)-C(15)-H(15C)	109.5	C(19)-C(21)-H(21C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5	H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5
C(14)-C(16)-H(16A)	109.5	C(27)-C(22)-C(23)	122.3(8)
C(14)-C(16)-H(16B)	109.5	C(27)-C(22)-N(1)	120.2(8)
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5	C(23)-C(22)-N(1)	117.4(8)
C(14)-C(16)-H(16C)	109.5	C(22)-C(23)-C(24)	115.3(8)
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5	C(22)-C(23)-H(23)	122.4
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5	C(24)-C(23)-H(23)	122.4
O(5)-C(17)-C(4)	109.4(6)	C(25)-C(24)-C(23)	122.4(9)
O(5)-C(17)-C(18)	101.1(6)	C(25)-C(24)-H(24)	118.8
C(4)-C(17)-C(18)	117.2(6)	C(23)-C(24)-H(24)	118.8
O(5)-C(17)-H(17)	109.6	C(24)-C(25)-C(26)	120.9(9)

C(24)-C(25)-O(7)	113.0(10)	H(28B)-C(28)-H(28C)	109.5
C(26)-C(25)-O(7)	126.2(9)	C(2)-N(1)-C(22)	131.9(7)
C(25)-C(26)-C(27)	118.8(8)	C(2)-N(1)-C(4)	95.4(6)
C(25)-C(26)-H(26)	120.6	C(22)-N(1)-C(4)	132.7(6)
C(27)-C(26)-H(26)	120.6	C(6)-N(2)-C(7)	110.0(7)
C(22)-C(27)-C(26)	120.3(8)	C(6)-N(2)-C(13)	126.3(7)
C(22)-C(27)-H(27)	119.9	C(7)-N(2)-C(13)	123.7(8)
C(26)-C(27)-H(27)	119.9	C(3)-O(2)-H(2)	109.5
O(7)-C(28)-H(28A)	109.5	C(14)-O(4)-C(5)	125.8(6)
O(7)-C(28)-H(28B)	109.5	C(17)-O(5)-C(19)	110.0(5)
H(28A)-C(28)-H(28B)	109.5	C(18)-O(6)-C(19)	110.5(5)
O(7)-C(28)-H(28C)	109.5	C(25)-O(7)-C(28)	115.1(8)
H(28A)-C(28)-H(28C)	109.5		

Ángulos de torsión (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

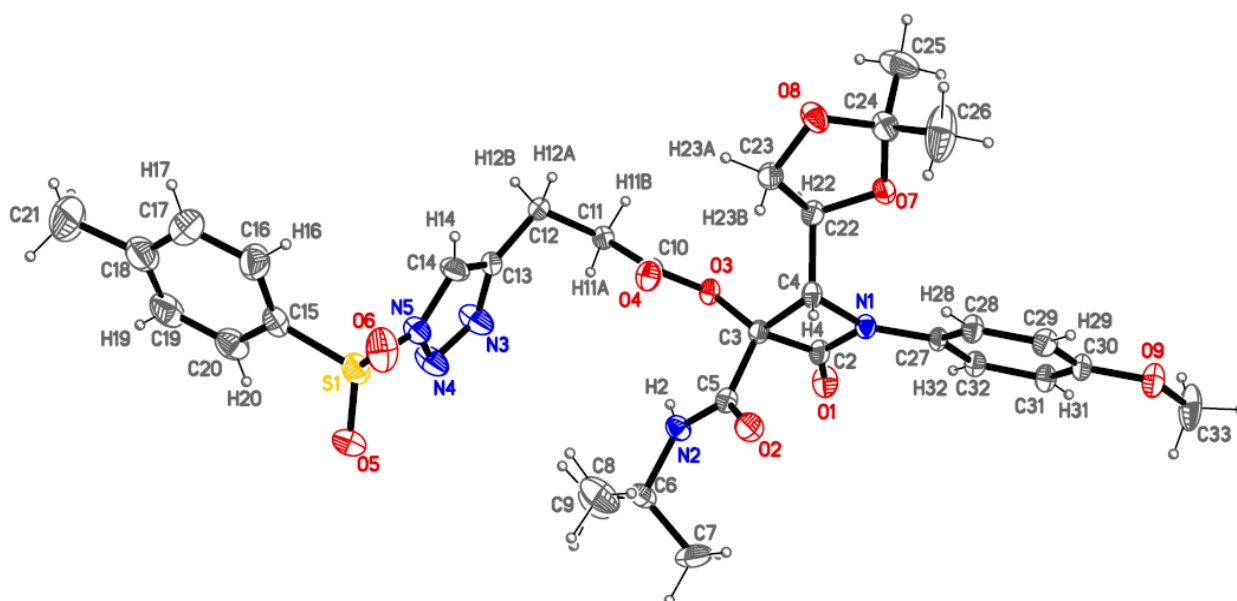
O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-65.2(11)	C(2)-C(3)-C(5)-C(6)	170.5(7)
N(1)-C(2)-C(3)-O(2)	115.2(6)	O(4)-C(5)-C(6)-O(3)	50.1(9)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.1(9)	C(8)-C(5)-C(6)-O(3)	177.1(7)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	2.3(5)	C(3)-C(5)-C(6)-O(3)	-64.1(9)
O(1)-C(2)-C(3)-C(5)	61.7(11)	O(4)-C(5)-C(6)-N(2)	-133.6(6)
N(1)-C(2)-C(3)-C(5)	-117.9(6)	C(8)-C(5)-C(6)-N(2)	-6.6(7)
O(2)-C(3)-C(4)-C(17)	0.0(8)	C(3)-C(5)-C(6)-N(2)	112.3(6)
C(5)-C(3)-C(4)-C(17)	-129.7(6)	C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	-4.6(11)
C(2)-C(3)-C(4)-C(17)	115.6(6)	N(2)-C(7)-C(8)-C(9)	177.9(6)
O(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-117.7(6)	C(12)-C(7)-C(8)-C(5)	175.8(7)
C(5)-C(3)-C(4)-N(1)	112.6(6)	N(2)-C(7)-C(8)-C(5)	-1.6(8)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-2.1(5)	O(4)-C(5)-C(8)-C(7)	128.6(7)
O(2)-C(3)-C(5)-O(4)	-179.7(5)	C(3)-C(5)-C(8)-C(7)	-110.3(7)
C(4)-C(3)-C(5)-O(4)	-48.5(8)	C(6)-C(5)-C(8)-C(7)	4.8(7)
C(2)-C(3)-C(5)-O(4)	50.3(8)	O(4)-C(5)-C(8)-C(9)	-50.9(10)
O(2)-C(3)-C(5)-C(8)	51.5(8)	C(3)-C(5)-C(8)-C(9)	70.2(9)
C(4)-C(3)-C(5)-C(8)	-177.4(7)	C(6)-C(5)-C(8)-C(9)	-174.7(7)
C(2)-C(3)-C(5)-C(8)	-78.6(8)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	2.3(11)
O(2)-C(3)-C(5)-C(6)	-59.4(7)	C(5)-C(8)-C(9)-C(10)	-178.3(7)
C(4)-C(3)-C(5)-C(6)	71.7(8)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	1.5(13)

C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-3.2(16)	C(17)-C(4)-N(1)-C(2)	-114.3(7)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	2.9(11)	C(3)-C(4)-N(1)-C(2)	2.4(5)
N(2)-C(7)-C(12)-C(11)	-180.0(7)	C(17)-C(4)-N(1)-C(22)	68.0(9)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	1.0(14)	C(3)-C(4)-N(1)-C(22)	-175.4(7)
N(1)-C(4)-C(17)-O(5)	-69.4(7)	O(3)-C(6)-N(2)-C(7)	-177.6(7)
C(3)-C(4)-C(17)-O(5)	-168.5(5)	C(5)-C(6)-N(2)-C(7)	6.0(7)
N(1)-C(4)-C(17)-C(18)	176.4(6)	O(3)-C(6)-N(2)-C(13)	-0.1(11)
C(3)-C(4)-C(17)-C(18)	77.3(8)	C(5)-C(6)-N(2)-C(13)	-176.5(6)
O(5)-C(17)-C(18)-O(6)	23.1(7)	C(8)-C(7)-N(2)-C(6)	-3.0(8)
C(4)-C(17)-C(18)-O(6)	141.9(6)	C(12)-C(7)-N(2)-C(6)	179.6(7)
C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	-2.3(11)	C(8)-C(7)-N(2)-C(13)	179.5(6)
N(1)-C(22)-C(23)-C(24)	179.2(7)	C(12)-C(7)-N(2)-C(13)	2.0(11)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.3(12)	C(16)-C(14)-O(4)-C(5)	39.7(14)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	2.0(13)	C(15)-C(14)-O(4)-C(5)	-169.1(7)
C(23)-C(24)-C(25)-O(7)	-178.7(7)	C(8)-C(5)-O(4)-C(14)	-67.0(10)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-2.3(13)	C(3)-C(5)-O(4)-C(14)	167.2(7)
O(7)-C(25)-C(26)-C(27)	178.5(7)	C(6)-C(5)-O(4)-C(14)	50.5(10)
C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	2.1(12)	C(4)-C(17)-O(5)-C(19)	-152.2(6)
N(1)-C(22)-C(27)-C(26)	-179.5(7)	C(18)-C(17)-O(5)-C(19)	-27.9(6)
C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	0.3(12)	O(6)-C(19)-O(5)-C(17)	22.3(7)
O(1)-C(2)-N(1)-C(22)	-4.2(14)	C(20)-C(19)-O(5)-C(17)	141.3(6)
C(3)-C(2)-N(1)-C(22)	175.4(7)	C(21)-C(19)-O(5)-C(17)	-92.8(7)
O(1)-C(2)-N(1)-C(4)	178.1(9)	C(17)-C(18)-O(6)-C(19)	-10.8(8)
C(3)-C(2)-N(1)-C(4)	-2.4(5)	O(5)-C(19)-O(6)-C(18)	-6.3(8)
C(27)-C(22)-N(1)-C(2)	-170.2(8)	C(20)-C(19)-O(6)-C(18)	-121.7(7)
C(23)-C(22)-N(1)-C(2)	8.3(11)	C(21)-C(19)-O(6)-C(18)	111.5(7)
C(27)-C(22)-N(1)-C(4)	6.8(11)	C(24)-C(25)-O(7)-C(28)	176.4(8)
C(23)-C(22)-N(1)-C(4)	-174.7(7)	C(26)-C(25)-O(7)-C(28)	-4.3(12)

Distancias y ángulos de enlace [Å,°] para los puentes de hidrógeno con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(2)-H(2)...O(3)#1	0.82	1.92	2.721(6)	163.8

IV. Datos cristalográficos para el compuesto (+)-18b



El compuesto (+)-**18b** se cristalizó en una mezcla de *n*-hexano/cloruro de metileno en proporción 4:1 a 20 °C.

Crystal data

Empirical formula	$C_{32} H_{39} N_5 O_9 S$	
Formula weight	669.74	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 9.3080(7)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 12.2700(9)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 31.682(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$3618.3(5)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.229 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.145 mm ⁻¹	
F(000)	1416	
Crystal size	0.40 x 0.10 x 0.08 mm ³	
Theta range for data collection	1.29 to 26.00°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 15, -33 ≤ l ≤ 39	

Reflections collected	30145
Independent reflections	7105 [R(int) = 0.0781]
Completeness to theta = 26.00°	99.8 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7105 / 0 / 428
Goodness-of-fit on F ²	0.989
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0415, wR2 = 0.0678
R indices (all data)	R1 = 0.1424, wR2 = 0.0832
Absolute structure parameter	-0.09(9)
Largest diff. peak and hole	0.320 and -0.187 e.Å ⁻³

Distancias de enlace (Å) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

N(2)-C(5)	1.345(4)	C(9)-H(9A)	0.9600
N(2)-C(6)	1.477(4)	C(9)-H(9B)	0.9600
N(2)-H(2)	1.02(3)	C(9)-H(9C)	0.9600
C(2)-O(1)	1.208(3)	C(10)-O(4)	1.197(3)
C(2)-N(1)	1.360(4)	C(10)-O(3)	1.387(3)
C(2)-C(3)	1.529(4)	C(10)-C(11)	1.487(4)
C(3)-O(3)	1.436(3)	C(11)-C(12)	1.522(4)
C(3)-C(5)	1.548(4)	C(11)-H(11A)	0.9700
C(3)-C(4)	1.537(4)	C(11)-H(11B)	0.9700
C(4)-N(1)	1.492(3)	C(12)-C(13)	1.487(4)
C(4)-C(22)	1.524(4)	C(12)-H(12A)	0.9700
C(4)-H(4)	0.9800	C(12)-H(12B)	0.9700
C(5)-O(2)	1.215(3)	C(13)-N(3)	1.351(4)
C(6)-C(7)	1.513(5)	C(13)-C(14)	1.328(4)
C(6)-C(8)	1.516(4)	C(14)-N(5)	1.343(4)
C(6)-C(9)	1.515(4)	C(14)-H(14)	0.9300
C(7)-H(7A)	0.9600	C(15)-C(16)	1.381(4)
C(7)-H(7B)	0.9600	C(15)-C(20)	1.374(4)
C(7)-H(7C)	0.9600	C(15)-S(1)	1.730(4)
C(8)-H(8A)	0.9600	C(16)-C(17)	1.391(5)
C(8)-H(8B)	0.9600	C(16)-H(16)	0.9300
C(8)-H(8C)	0.9600	C(17)-C(18)	1.369(6)

C(17)-H(17)	0.9300	C(26)-H(26B)	0.9600
C(18)-C(19)	1.364(6)	C(26)-H(26C)	0.9600
C(18)-C(21)	1.526(6)	C(27)-C(28)	1.380(4)
C(19)-C(20)	1.379(6)	C(27)-C(32)	1.385(4)
C(19)-H(19)	0.9300	C(27)-N(1)	1.420(3)
C(20)-H(20)	0.9300	C(28)-C(29)	1.368(4)
C(21)-H(21A)	0.9600	C(28)-H(28)	0.9300
C(21)-H(21B)	0.9600	C(29)-C(30)	1.390(4)
C(21)-H(21C)	0.9600	C(29)-H(29)	0.9300
C(22)-O(7)	1.423(3)	C(30)-O(9)	1.364(3)
C(22)-C(23)	1.523(4)	C(30)-C(31)	1.379(4)
C(22)-H(22)	0.9800	C(31)-C(32)	1.390(4)
C(23)-O(8)	1.403(3)	C(31)-H(31)	0.9300
C(23)-H(23A)	0.9700	C(32)-H(32)	0.9300
C(23)-H(23B)	0.9700	C(33)-O(9)	1.414(4)
C(24)-O(8)	1.414(4)	C(33)-H(33A)	0.9600
C(24)-O(7)	1.405(4)	C(33)-H(33B)	0.9600
C(24)-C(26)	1.473(5)	C(33)-H(33C)	0.9600
C(24)-C(25)	1.508(4)	N(3)-N(4)	1.310(3)
C(25)-H(25A)	0.9600	N(4)-N(5)	1.347(3)
C(25)-H(25B)	0.9600	N(5)-S(1)	1.696(3)
C(25)-H(25C)	0.9600	O(5)-S(1)	1.427(3)
C(26)-H(26A)	0.9600	O(6)-S(1)	1.432(2)

Ángulos de enlace (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

C(5)-N(2)-C(6)	124.8(3)	C(5)-C(3)-C(4)	114.1(3)
C(5)-N(2)-H(2)	118.4(15)	C(2)-C(3)-C(4)	87.2(2)
C(6)-N(2)-H(2)	116.4(15)	N(1)-C(4)-C(22)	113.1(2)
O(1)-C(2)-N(1)	133.8(3)	N(1)-C(4)-C(3)	85.8(2)
O(1)-C(2)-C(3)	135.3(3)	C(22)-C(4)-C(3)	117.4(3)
N(1)-C(2)-C(3)	90.8(3)	N(1)-C(4)-H(4)	112.6
O(3)-C(3)-C(5)	112.0(3)	C(22)-C(4)-H(4)	112.6
O(3)-C(3)-C(2)	112.2(3)	C(3)-C(4)-H(4)	112.6
C(5)-C(3)-C(2)	107.9(3)	O(2)-C(5)-N(2)	126.2(3)
O(3)-C(3)-C(4)	120.4(3)	O(2)-C(5)-C(3)	119.7(3)

N(2)-C(5)-C(3)	113.9(3)	C(11)-C(12)-H(12A)	108.8
N(2)-C(6)-C(7)	110.8(3)	C(13)-C(12)-H(12B)	108.8
N(2)-C(6)-C(8)	105.5(3)	C(11)-C(12)-H(12B)	108.8
C(7)-C(6)-C(8)	109.9(3)	H(12A)-C(12)-H(12B)	107.7
N(2)-C(6)-C(9)	109.7(3)	N(3)-C(13)-C(14)	107.4(3)
C(7)-C(6)-C(9)	111.2(4)	N(3)-C(13)-C(12)	121.0(3)
C(8)-C(6)-C(9)	109.7(3)	C(14)-C(13)-C(12)	131.6(4)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.5	N(5)-C(14)-C(13)	106.8(3)
C(6)-C(7)-H(7B)	109.5	N(5)-C(14)-H(14)	126.6
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5	C(13)-C(14)-H(14)	126.6
C(6)-C(7)-H(7C)	109.5	C(16)-C(15)-C(20)	119.8(4)
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5	C(16)-C(15)-S(1)	119.0(4)
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5	C(20)-C(15)-S(1)	121.1(4)
C(6)-C(8)-H(8A)	109.5	C(17)-C(16)-C(15)	119.2(4)
C(6)-C(8)-H(8B)	109.5	C(17)-C(16)-H(16)	120.4
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5	C(15)-C(16)-H(16)	120.4
C(6)-C(8)-H(8C)	109.5	C(16)-C(17)-C(18)	121.0(5)
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5	C(16)-C(17)-H(17)	119.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5	C(18)-C(17)-H(17)	119.5
C(6)-C(9)-H(9A)	109.5	C(17)-C(18)-C(19)	118.5(5)
C(6)-C(9)-H(9B)	109.5	C(17)-C(18)-C(21)	120.9(6)
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5	C(19)-C(18)-C(21)	120.5(6)
C(6)-C(9)-H(9C)	109.5	C(20)-C(19)-C(18)	121.6(5)
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5	C(20)-C(19)-H(19)	119.2
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5	C(18)-C(19)-H(19)	119.2
O(4)-C(10)-O(3)	121.5(3)	C(19)-C(20)-C(15)	119.6(4)
O(4)-C(10)-C(11)	128.4(3)	C(19)-C(20)-H(20)	120.2
O(3)-C(10)-C(11)	110.0(3)	C(15)-C(20)-H(20)	120.2
C(10)-C(11)-C(12)	113.0(3)	C(18)-C(21)-H(21A)	109.5
C(10)-C(11)-H(11A)	109.0	C(18)-C(21)-H(21B)	109.5
C(12)-C(11)-H(11A)	109.0	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(10)-C(11)-H(11B)	109.0	C(18)-C(21)-H(21C)	109.5
C(12)-C(11)-H(11B)	109.0	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.8	H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5
C(13)-C(12)-C(11)	113.9(3)	O(7)-C(22)-C(23)	103.3(3)
C(13)-C(12)-H(12A)	108.8	O(7)-C(22)-C(4)	107.2(2)

C(23)-C(22)-C(4)	114.6(3)	C(30)-C(29)-H(29)	119.8
O(7)-C(22)-H(22)	110.5	C(28)-C(29)-H(29)	119.8
C(23)-C(22)-H(22)	110.5	C(29)-C(30)-O(9)	115.6(4)
C(4)-C(22)-H(22)	110.5	C(29)-C(30)-C(31)	120.2(3)
O(8)-C(23)-C(22)	105.5(3)	O(9)-C(30)-C(31)	124.2(3)
O(8)-C(23)-H(23A)	110.6	C(30)-C(31)-C(32)	119.1(3)
C(22)-C(23)-H(23A)	110.6	C(30)-C(31)-H(31)	120.4
O(8)-C(23)-H(23B)	110.6	C(32)-C(31)-H(31)	120.4
C(22)-C(23)-H(23B)	110.6	C(27)-C(32)-C(31)	120.5(3)
H(23A)-C(23)-H(23B)	108.8	C(27)-C(32)-H(32)	119.8
O(8)-C(24)-O(7)	107.6(3)	C(31)-C(32)-H(32)	119.8
O(8)-C(24)-C(26)	110.1(3)	O(9)-C(33)-H(33A)	109.5
O(7)-C(24)-C(26)	108.8(4)	O(9)-C(33)-H(33B)	109.5
O(8)-C(24)-C(25)	108.3(3)	H(33A)-C(33)-H(33B)	109.5
O(7)-C(24)-C(25)	108.3(3)	O(9)-C(33)-H(33C)	109.5
C(26)-C(24)-C(25)	113.5(4)	H(33A)-C(33)-H(33C)	109.5
C(24)-C(25)-H(25A)	109.5	H(33B)-C(33)-H(33C)	109.5
C(24)-C(25)-H(25B)	109.5	C(2)-N(1)-C(27)	131.6(3)
H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5	C(2)-N(1)-C(4)	95.6(2)
C(24)-C(25)-H(25C)	109.5	C(27)-N(1)-C(4)	131.2(3)
H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5	N(4)-N(3)-C(13)	110.1(3)
H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5	N(3)-N(4)-N(5)	106.0(3)
C(24)-C(26)-H(26A)	109.5	C(14)-N(5)-N(4)	109.7(3)
C(24)-C(26)-H(26B)	109.5	C(14)-N(5)-S(1)	129.0(3)
H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5	N(4)-N(5)-S(1)	121.3(3)
C(24)-C(26)-H(26C)	109.5	C(10)-O(3)-C(3)	114.7(2)
H(26A)-C(26)-H(26C)	109.5	C(24)-O(7)-C(22)	109.6(3)
H(26B)-C(26)-H(26C)	109.5	C(23)-O(8)-C(24)	109.7(3)
C(28)-C(27)-C(32)	119.7(3)	C(30)-O(9)-C(33)	118.3(3)
C(28)-C(27)-N(1)	120.4(3)	O(6)-S(1)-O(5)	122.33(17)
C(32)-C(27)-N(1)	119.8(3)	O(6)-S(1)-N(5)	104.24(15)
C(29)-C(28)-C(27)	120.2(3)	O(5)-S(1)-N(5)	105.16(16)
C(29)-C(28)-H(28)	119.9	O(6)-S(1)-C(15)	109.3(2)
C(27)-C(28)-H(28)	119.9	O(5)-S(1)-C(15)	109.6(2)
C(30)-C(29)-C(28)	120.3(3)	N(5)-S(1)-C(15)	104.63(16)

Ángulos de torsión (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

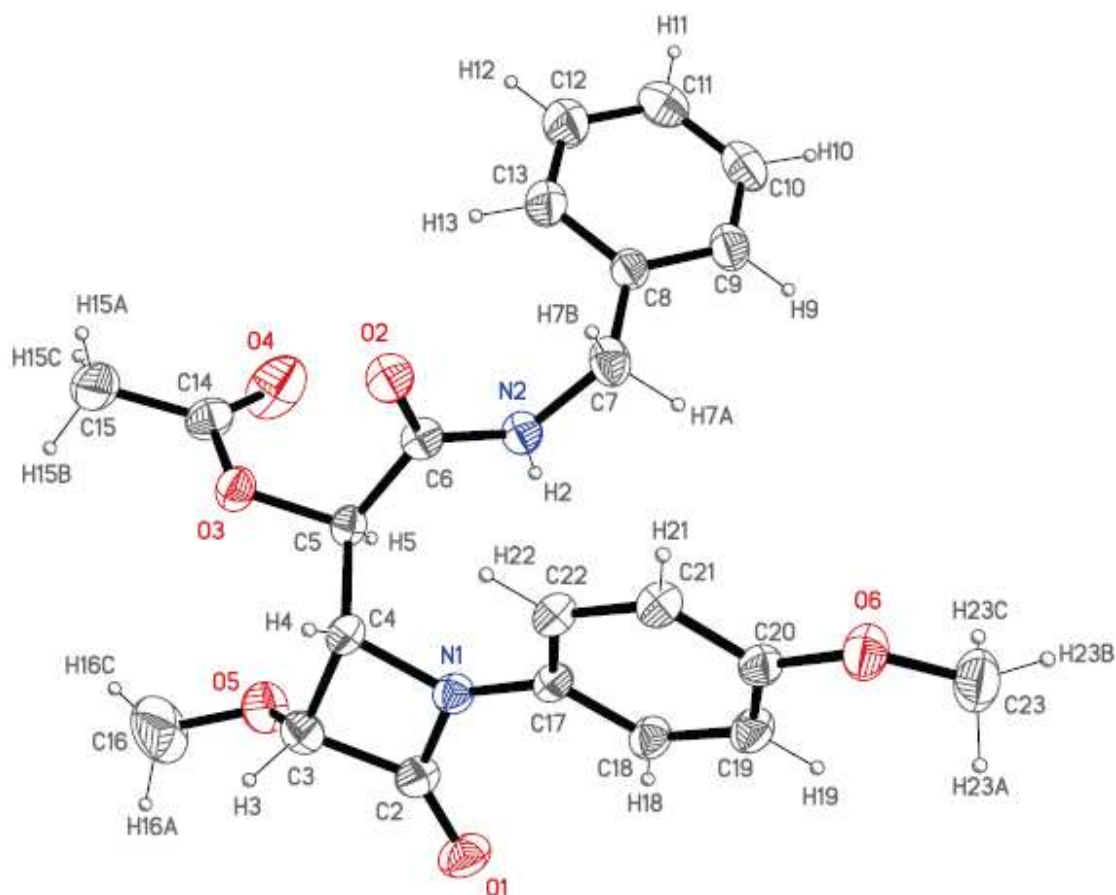
O(1)-C(2)-C(3)-O(3)	-55.8(5)	C(16)-C(17)-C(18)-C(21)	177.2(5)
N(1)-C(2)-C(3)-O(3)	127.7(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	4.5(8)
O(1)-C(2)-C(3)-C(5)	68.0(5)	C(21)-C(18)-C(19)-C(20)	-177.5(4)
N(1)-C(2)-C(3)-C(5)	-108.5(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	-1.4(7)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-177.6(4)	C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	-1.5(6)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	6.0(2)	S(1)-C(15)-C(20)-C(19)	174.5(3)
O(3)-C(3)-C(4)-N(1)	-119.6(3)	N(1)-C(4)-C(22)-O(7)	-51.8(3)
C(5)-C(3)-C(4)-N(1)	102.9(3)	C(3)-C(4)-C(22)-O(7)	-149.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-5.4(2)	N(1)-C(4)-C(22)-C(23)	-165.7(3)
O(3)-C(3)-C(4)-C(22)	-5.7(4)	C(3)-C(4)-C(22)-C(23)	96.7(3)
C(5)-C(3)-C(4)-C(22)	-143.1(3)	O(7)-C(22)-C(23)-O(8)	19.8(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(22)	108.5(3)	C(4)-C(22)-C(23)-O(8)	136.0(3)
C(6)-N(2)-C(5)-O(2)	0.2(5)	C(32)-C(27)-C(28)-C(29)	1.2(5)
C(6)-N(2)-C(5)-C(3)	175.7(3)	N(1)-C(27)-C(28)-C(29)	179.0(3)
O(3)-C(3)-C(5)-O(2)	-149.4(3)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-0.3(5)
C(2)-C(3)-C(5)-O(2)	86.6(4)	C(28)-C(29)-C(30)-O(9)	-179.1(3)
C(4)-C(3)-C(5)-O(2)	-8.4(4)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	-1.0(5)
O(3)-C(3)-C(5)-N(2)	34.7(4)	C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	1.6(5)
C(2)-C(3)-C(5)-N(2)	-89.2(3)	O(9)-C(30)-C(31)-C(32)	179.4(3)
C(4)-C(3)-C(5)-N(2)	175.8(3)	C(28)-C(27)-C(32)-C(31)	-0.7(5)
C(5)-N(2)-C(6)-C(7)	-61.9(5)	N(1)-C(27)-C(32)-C(31)	-178.4(3)
C(5)-N(2)-C(6)-C(8)	179.3(3)	C(30)-C(31)-C(32)-C(27)	-0.7(5)
C(5)-N(2)-C(6)-C(9)	61.3(4)	O(1)-C(2)-N(1)-C(27)	-16.4(6)
O(4)-C(10)-C(11)-C(12)	2.5(5)	C(3)-C(2)-N(1)-C(27)	160.2(3)
O(3)-C(10)-C(11)-C(12)	-178.4(2)	O(1)-C(2)-N(1)-C(4)	177.3(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-70.1(4)	C(3)-C(2)-N(1)-C(4)	-6.2(2)
C(11)-C(12)-C(13)-N(3)	-46.8(4)	C(28)-C(27)-N(1)-C(2)	-154.9(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	135.2(4)	C(32)-C(27)-N(1)-C(2)	22.9(5)
N(3)-C(13)-C(14)-N(5)	-0.1(4)	C(28)-C(27)-N(1)-C(4)	6.9(5)
C(12)-C(13)-C(14)-N(5)	178.1(3)	C(32)-C(27)-N(1)-C(4)	-175.3(3)
C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	1.2(6)	C(22)-C(4)-N(1)-C(2)	-112.0(3)
S(1)-C(15)-C(16)-C(17)	-174.9(3)	C(3)-C(4)-N(1)-C(2)	6.1(2)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	2.0(7)	C(22)-C(4)-N(1)-C(27)	81.6(4)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-4.8(8)	C(3)-C(4)-N(1)-C(27)	-160.3(3)

C(14)-C(13)-N(3)-N(4)	-0.1(5)	O(7)-C(24)-O(8)-C(23)	-0.2(4)
C(12)-C(13)-N(3)-N(4)	-178.5(3)	C(26)-C(24)-O(8)-C(23)	-118.6(4)
C(13)-N(3)-N(4)-N(5)	0.3(5)	C(25)-C(24)-O(8)-C(23)	116.7(3)
C(13)-C(14)-N(5)-N(4)	0.3(5)	C(29)-C(30)-O(9)-C(33)	177.2(3)
C(13)-C(14)-N(5)-S(1)	-178.9(3)	C(31)-C(30)-O(9)-C(33)	-0.8(5)
N(3)-N(4)-N(5)-C(14)	-0.3(5)	C(14)-N(5)-S(1)-O(6)	-33.1(4)
N(3)-N(4)-N(5)-S(1)	178.9(3)	N(4)-N(5)-S(1)-O(6)	147.8(3)
O(4)-C(10)-O(3)-C(3)	6.9(4)	C(14)-N(5)-S(1)-O(5)	-162.9(3)
C(11)-C(10)-O(3)-C(3)	-172.2(2)	N(4)-N(5)-S(1)-O(5)	18.0(4)
C(5)-C(3)-O(3)-C(10)	60.4(3)	C(14)-N(5)-S(1)-C(15)	81.7(4)
C(2)-C(3)-O(3)-C(10)	-178.1(3)	N(4)-N(5)-S(1)-C(15)	-97.4(3)
C(4)-C(3)-O(3)-C(10)	-77.9(3)	C(16)-C(15)-S(1)-O(6)	14.4(4)
O(8)-C(24)-O(7)-C(22)	13.8(4)	C(20)-C(15)-S(1)-O(6)	-161.6(3)
C(26)-C(24)-O(7)-C(22)	133.0(3)	C(16)-C(15)-S(1)-O(5)	151.0(3)
C(25)-C(24)-O(7)-C(22)	-103.1(3)	C(20)-C(15)-S(1)-O(5)	-25.1(4)
C(23)-C(22)-O(7)-C(24)	-20.5(3)	C(16)-C(15)-S(1)-N(5)	-96.7(3)
C(4)-C(22)-O(7)-C(24)	-141.9(3)	C(20)-C(15)-S(1)-N(5)	87.3(3)
C(22)-C(23)-O(8)-C(24)	-12.3(4)		

Distancias y ángulos de enlace [Å,°] para los puentes de hidrógeno con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(2)...O(8)#1	1.02(3)	2.61(3)	3.614(4)	169(2)

V. Datos cristalográficos para el compuesto *anti*-(+)-25d



El compuesto *anti*-(+)-25d se cristalizó en una mezcla de *n*-hexano/cloruro de metileno en proporción 5:1 a 20 °C.

Crystal data

Empirical formula	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₆	
Formula weight	412.43	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 9.4466(14) Å	α = 90°.
	b = 12.1860(18) Å	β = 90°.
	c = 18.704(3) Å	γ = 90°.
Volume	2153.2(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.272 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹	

F(000)	872
Crystal size	0.56 x 0.18 x 0.09 mm ³
Theta range for data collection	1.99 to 26.00°.
Index ranges	-11<=h<=11, -15<=k<=14, -21<=l<=23
Reflections collected	17599
Independent reflections	4213 [R(int) = 0.0822]
Completeness to theta = 26.00°	99.8 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4213 / 0 / 272
Goodness-of-fit on F ²	0.994
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0526, wR2 = 0.1280
R indices (all data)	R1 = 0.1557, wR2 = 0.1747
Absolute structure parameter	0(2)
Extinction coefficient	0.0094(18)
Largest diff. peak and hole	0.278 and -0.155 e.Å ⁻³

Distancias de enlace (Å) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

N(2)-C(6)	1.319(5)	C(7)-H(7B)	0.9700
N(2)-C(7)	1.452(5)	C(8)-C(13)	1.391(6)
N(2)-H(2)	0.8600	C(8)-C(9)	1.371(6)
C(2)-O(1)	1.221(5)	C(9)-C(10)	1.374(7)
C(2)-N(1)	1.362(6)	C(9)-H(9)	0.9300
C(2)-C(3)	1.502(6)	C(10)-C(11)	1.362(7)
C(3)-O(5)	1.388(5)	C(10)-H(10)	0.9300
C(3)-C(4)	1.549(6)	C(11)-C(12)	1.365(8)
C(3)-H(3)	0.9800	C(11)-H(11)	0.9300
C(4)-N(1)	1.468(5)	C(12)-C(13)	1.357(7)
C(4)-C(5)	1.510(5)	C(12)-H(12)	0.9300
C(4)-H(4)	0.9800	C(13)-H(13)	0.9300
C(5)-O(3)	1.445(4)	C(14)-O(4)	1.207(6)
C(5)-C(6)	1.517(6)	C(14)-O(3)	1.330(5)
C(5)-H(5)	0.9800	C(14)-C(15)	1.467(7)
C(6)-O(2)	1.236(5)	C(15)-H(15A)	0.9600
C(7)-C(8)	1.486(6)	C(15)-H(15B)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9700	C(15)-H(15C)	0.9600

C(16)-O(5)	1.372(6)	C(19)-H(19)	0.9300
C(16)-H(16A)	0.9600	C(20)-O(6)	1.372(5)
C(16)-H(16B)	0.9600	C(20)-C(21)	1.384(6)
C(16)-H(16C)	0.9600	C(21)-C(22)	1.377(5)
C(17)-C(18)	1.375(5)	C(21)-H(21)	0.9300
C(17)-C(22)	1.385(6)	C(22)-H(22)	0.9300
C(17)-N(1)	1.415(5)	C(23)-O(6)	1.417(6)
C(18)-C(19)	1.371(6)	C(23)-H(23A)	0.9600
C(18)-H(18)	0.9300	C(23)-H(23B)	0.9600
C(19)-C(20)	1.369(6)	C(23)-H(23C)	0.9600

Ángulos de enlace (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

C(6)-N(2)-C(7)	123.8(4)	C(4)-C(5)-H(5)	110.4
C(6)-N(2)-H(2)	118.1	O(2)-C(6)-N(2)	122.8(4)
C(7)-N(2)-H(2)	118.1	O(2)-C(6)-C(5)	121.4(4)
O(1)-C(2)-N(1)	131.2(5)	N(2)-C(6)-C(5)	115.7(4)
O(1)-C(2)-C(3)	136.3(5)	N(2)-C(7)-C(8)	113.4(4)
N(1)-C(2)-C(3)	92.4(4)	N(2)-C(7)-H(7A)	108.9
O(5)-C(3)-C(2)	117.0(4)	C(8)-C(7)-H(7A)	108.9
O(5)-C(3)-C(4)	117.7(4)	N(2)-C(7)-H(7B)	108.9
C(2)-C(3)-C(4)	86.1(3)	C(8)-C(7)-H(7B)	108.9
O(5)-C(3)-H(3)	111.2	H(7A)-C(7)-H(7B)	107.7
C(2)-C(3)-H(3)	111.2	C(13)-C(8)-C(9)	117.0(5)
C(4)-C(3)-H(3)	111.2	C(13)-C(8)-C(7)	121.0(4)
N(1)-C(4)-C(5)	114.7(3)	C(9)-C(8)-C(7)	122.0(5)
N(1)-C(4)-C(3)	86.6(3)	C(10)-C(9)-C(8)	121.8(5)
C(5)-C(4)-C(3)	115.3(3)	C(10)-C(9)-H(9)	119.1
N(1)-C(4)-H(4)	112.6	C(8)-C(9)-H(9)	119.1
C(5)-C(4)-H(4)	112.6	C(9)-C(10)-C(11)	120.3(6)
C(3)-C(4)-H(4)	112.6	C(9)-C(10)-H(10)	119.9
O(3)-C(5)-C(6)	108.8(3)	C(11)-C(10)-H(10)	119.9
O(3)-C(5)-C(4)	103.5(3)	C(12)-C(11)-C(10)	118.4(6)
C(6)-C(5)-C(4)	113.1(3)	C(12)-C(11)-H(11)	120.8
O(3)-C(5)-H(5)	110.4	C(10)-C(11)-H(11)	120.8
C(6)-C(5)-H(5)	110.4	C(11)-C(12)-C(13)	121.8(6)

C(11)-C(12)-H(12)	119.1	C(19)-C(18)-H(18)	119.6
C(13)-C(12)-H(12)	119.1	C(20)-C(19)-C(18)	120.4(4)
C(12)-C(13)-C(8)	120.6(5)	C(20)-C(19)-H(19)	119.8
C(12)-C(13)-H(13)	119.7	C(18)-C(19)-H(19)	119.8
C(8)-C(13)-H(13)	119.7	C(19)-C(20)-O(6)	125.2(4)
O(4)-C(14)-O(3)	120.3(5)	C(19)-C(20)-C(21)	119.5(4)
O(4)-C(14)-C(15)	126.5(5)	O(6)-C(20)-C(21)	115.3(4)
O(3)-C(14)-C(15)	113.2(5)	C(22)-C(21)-C(20)	120.2(4)
C(14)-C(15)-H(15A)	109.5	C(22)-C(21)-H(21)	119.9
C(14)-C(15)-H(15B)	109.5	C(20)-C(21)-H(21)	119.9
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	C(21)-C(22)-C(17)	120.0(4)
C(14)-C(15)-H(15C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22)	120.0
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	C(17)-C(22)-H(22)	120.0
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5	O(6)-C(23)-H(23A)	109.5
O(5)-C(16)-H(16A)	109.5	O(6)-C(23)-H(23B)	109.5
O(5)-C(16)-H(16B)	109.5	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5	O(6)-C(23)-H(23C)	109.5
O(5)-C(16)-H(16C)	109.5	H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5	C(2)-N(1)-C(17)	131.5(4)
C(18)-C(17)-C(22)	119.2(4)	C(2)-N(1)-C(4)	94.7(3)
C(18)-C(17)-N(1)	120.1(4)	C(17)-N(1)-C(4)	132.0(4)
C(22)-C(17)-N(1)	120.7(4)	C(20)-O(6)-C(23)	117.7(4)
C(17)-C(18)-C(19)	120.7(4)	C(14)-O(3)-C(5)	116.7(4)
C(17)-C(18)-H(18)	119.6	C(3)-O(5)-C(16)	114.9(4)

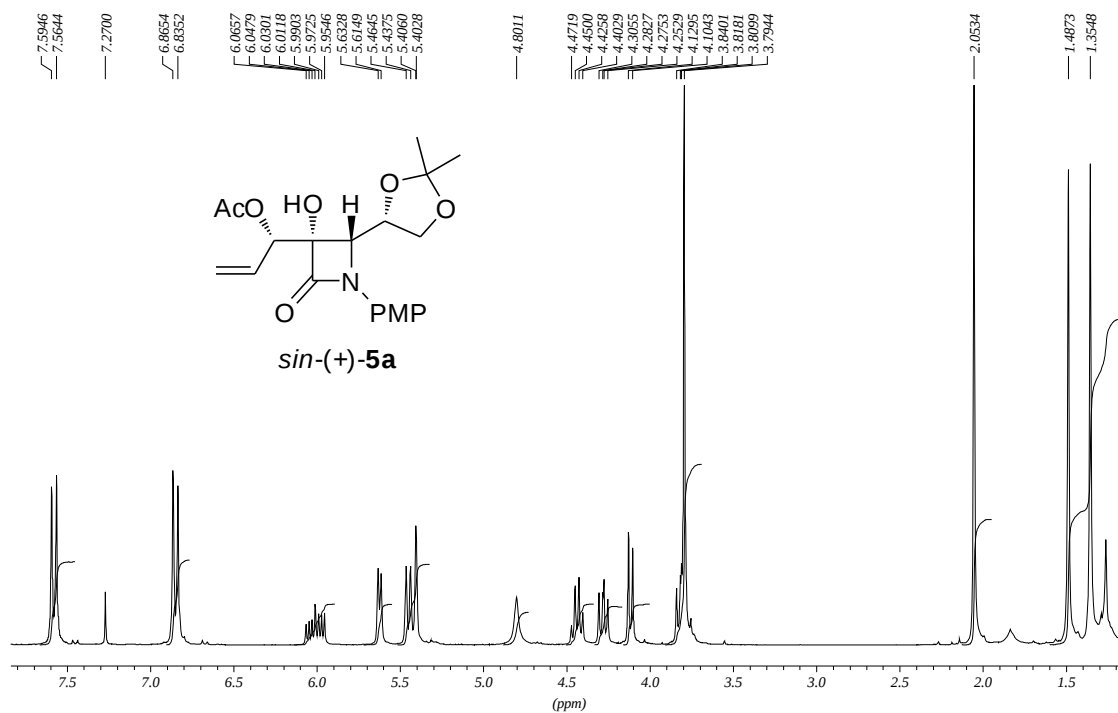
Ángulos de torsión (°) con desviaciones estándar estimadas (entre paréntesis)

O(1)-C(2)-C(3)-O(5)	-60.6(7)	N(1)-C(4)-C(5)-O(3)	177.9(3)
N(1)-C(2)-C(3)-O(5)	122.2(4)	C(3)-C(4)-C(5)-O(3)	79.5(4)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.8(6)	N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-64.5(5)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	2.9(3)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-162.9(4)
O(5)-C(3)-C(4)-N(1)	-121.3(4)	C(7)-N(2)-C(6)-O(2)	3.0(6)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-2.7(3)	C(7)-N(2)-C(6)-C(5)	-173.7(4)
O(5)-C(3)-C(4)-C(5)	-5.5(6)	O(3)-C(5)-C(6)-O(2)	33.7(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	113.1(4)	C(4)-C(5)-C(6)-O(2)	-80.7(5)

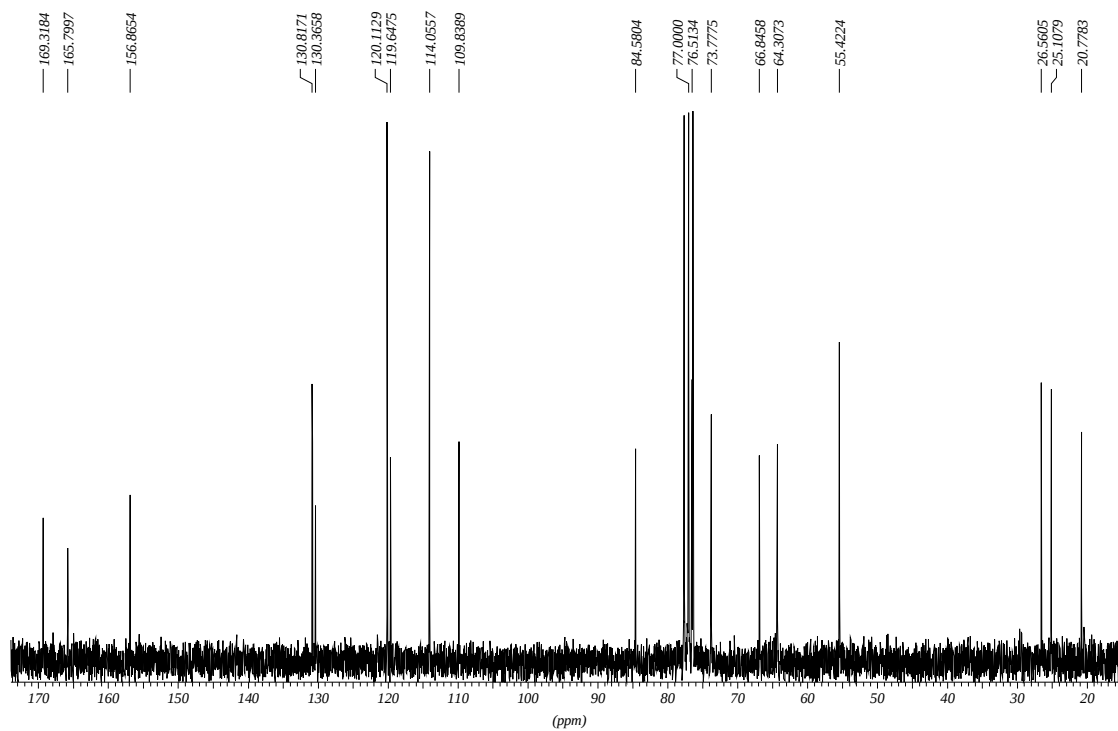
O(3)-C(5)-C(6)-N(2)	-149.6(3)	N(1)-C(17)-C(22)-C(21)	178.6(4)
C(4)-C(5)-C(6)-N(2)	96.0(4)	O(1)-C(2)-N(1)-C(17)	-14.7(8)
C(6)-N(2)-C(7)-C(8)	-107.4(5)	C(3)-C(2)-N(1)-C(17)	162.8(4)
N(2)-C(7)-C(8)-C(13)	52.3(6)	O(1)-C(2)-N(1)-C(4)	179.4(5)
N(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-128.4(5)	C(3)-C(2)-N(1)-C(4)	-3.1(3)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.1(7)	C(18)-C(17)-N(1)-C(2)	29.1(7)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-179.4(4)	C(22)-C(17)-N(1)-C(2)	-149.6(5)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	1.3(8)	C(18)-C(17)-N(1)-C(4)	-170.0(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-1.5(9)	C(22)-C(17)-N(1)-C(4)	11.3(7)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.4(10)	C(5)-C(4)-N(1)-C(2)	-113.3(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	0.9(10)	C(3)-C(4)-N(1)-C(2)	3.0(3)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	-1.0(8)	C(5)-C(4)-N(1)-C(17)	80.9(5)
C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	178.3(5)	C(3)-C(4)-N(1)-C(17)	-162.8(4)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	0.0(6)	C(19)-C(20)-O(6)-C(23)	18.8(6)
N(1)-C(17)-C(18)-C(19)	-178.7(4)	C(21)-C(20)-O(6)-C(23)	-161.6(4)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.7(7)	O(4)-C(14)-O(3)-C(5)	-3.1(7)
C(18)-C(19)-C(20)-O(6)	178.4(4)	C(15)-C(14)-O(3)-C(5)	179.9(4)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-1.3(7)	C(6)-C(5)-O(3)-C(14)	79.7(4)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	1.2(6)	C(4)-C(5)-O(3)-C(14)	-159.8(4)
O(6)-C(20)-C(21)-C(22)	-178.5(4)	C(2)-C(3)-O(5)-C(16)	143.2(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	-0.6(6)	C(4)-C(3)-O(5)-C(16)	-116.3(5)
C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	0.0(6)		

COLECCIÓN DE ESPECTROS

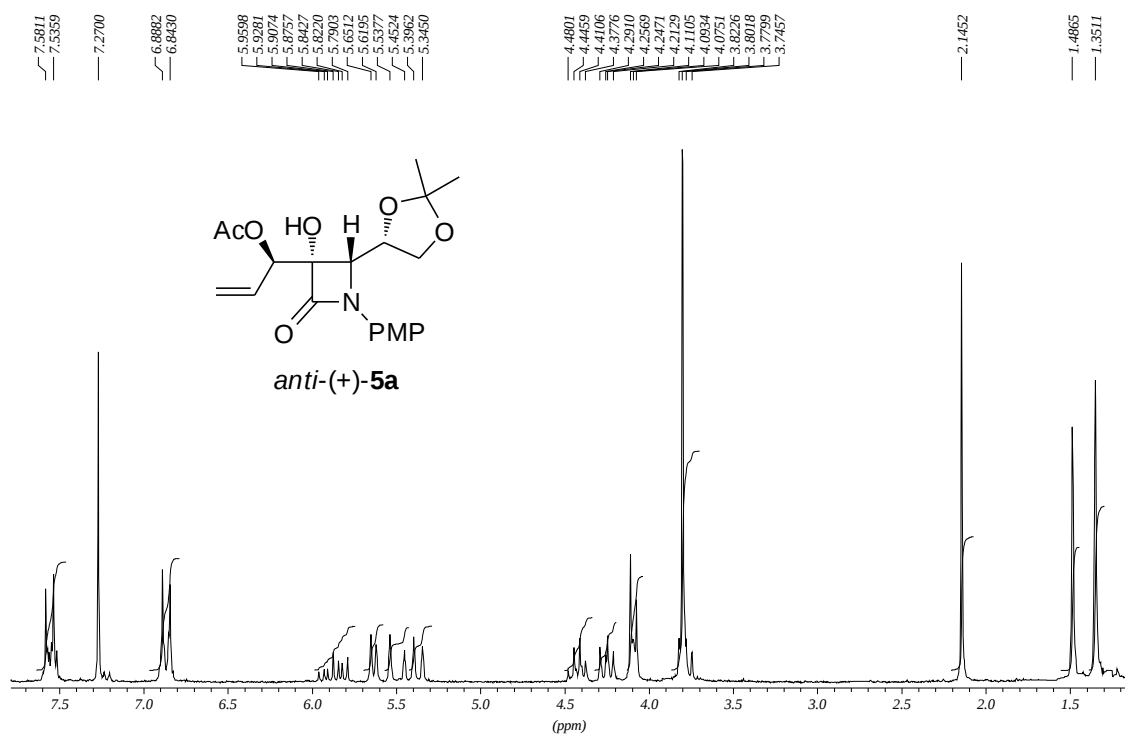
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



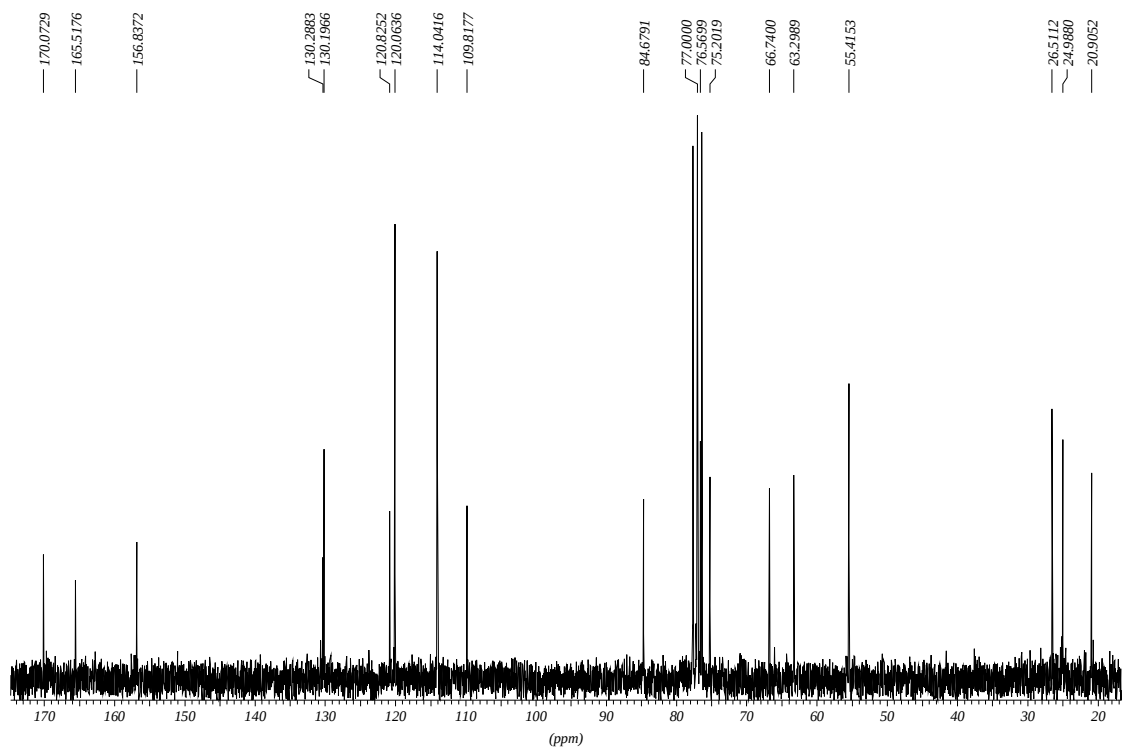
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



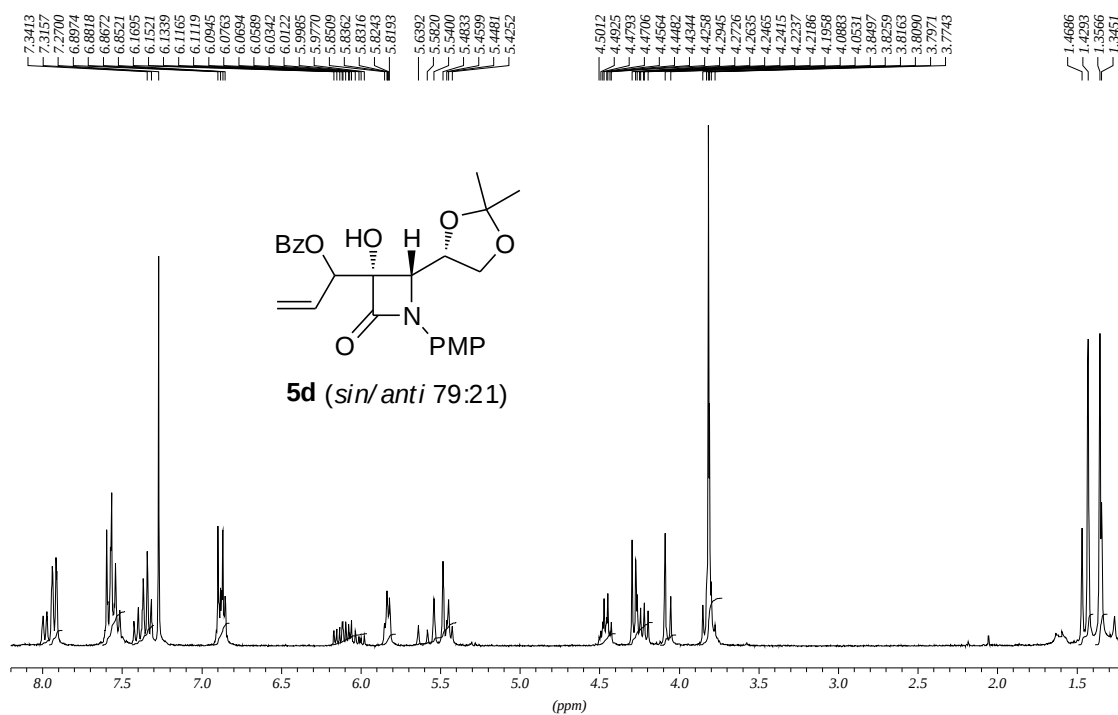
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



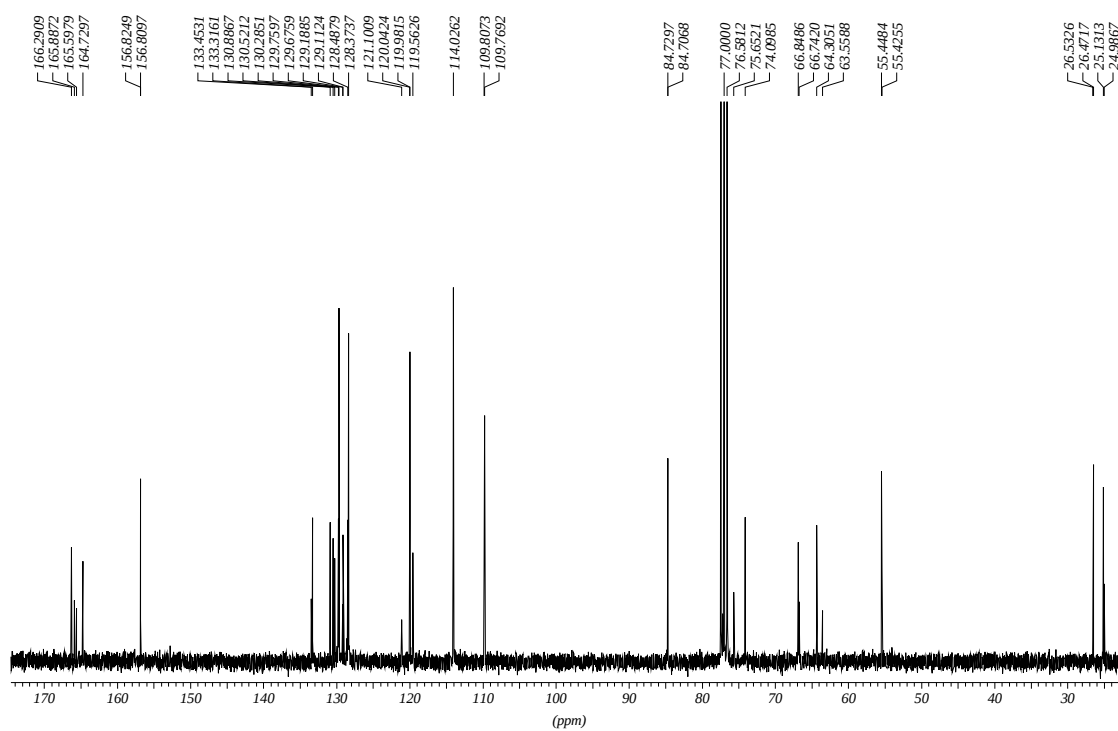
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



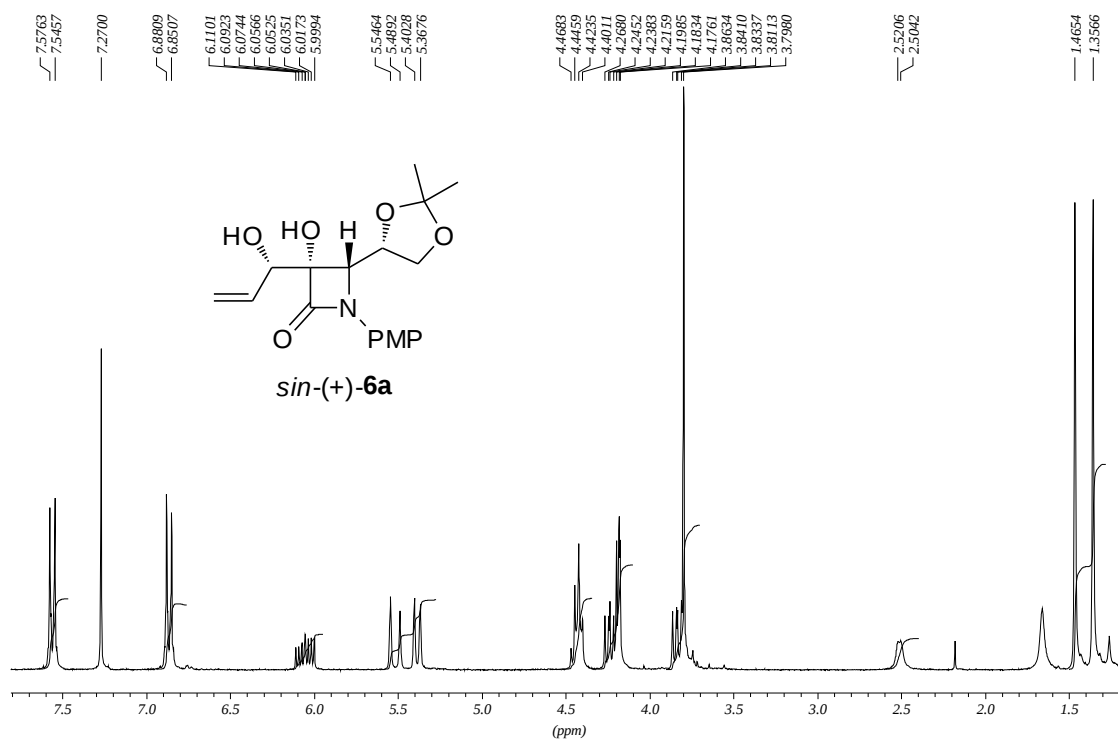
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



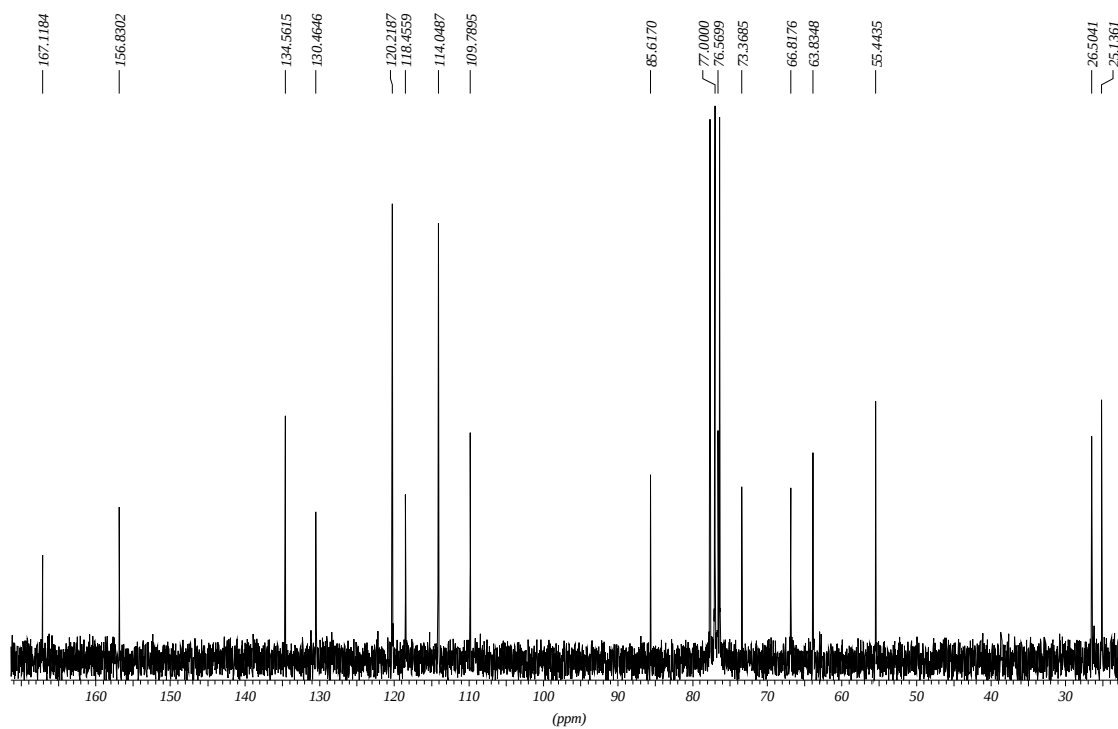
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



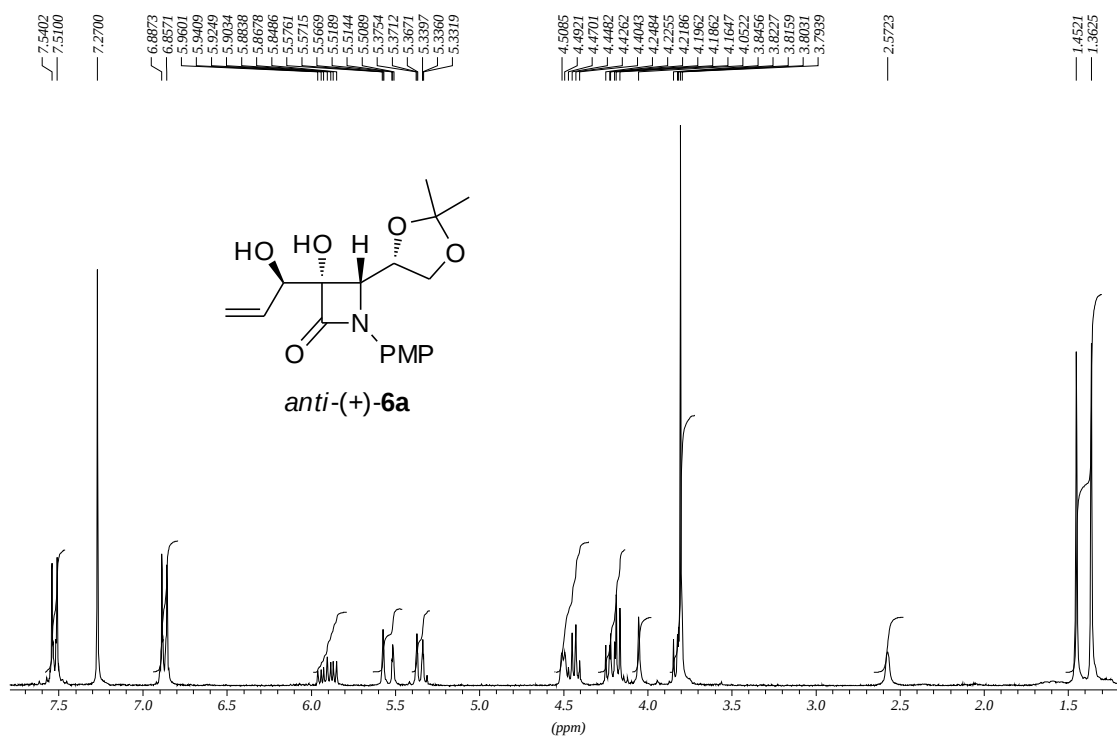
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



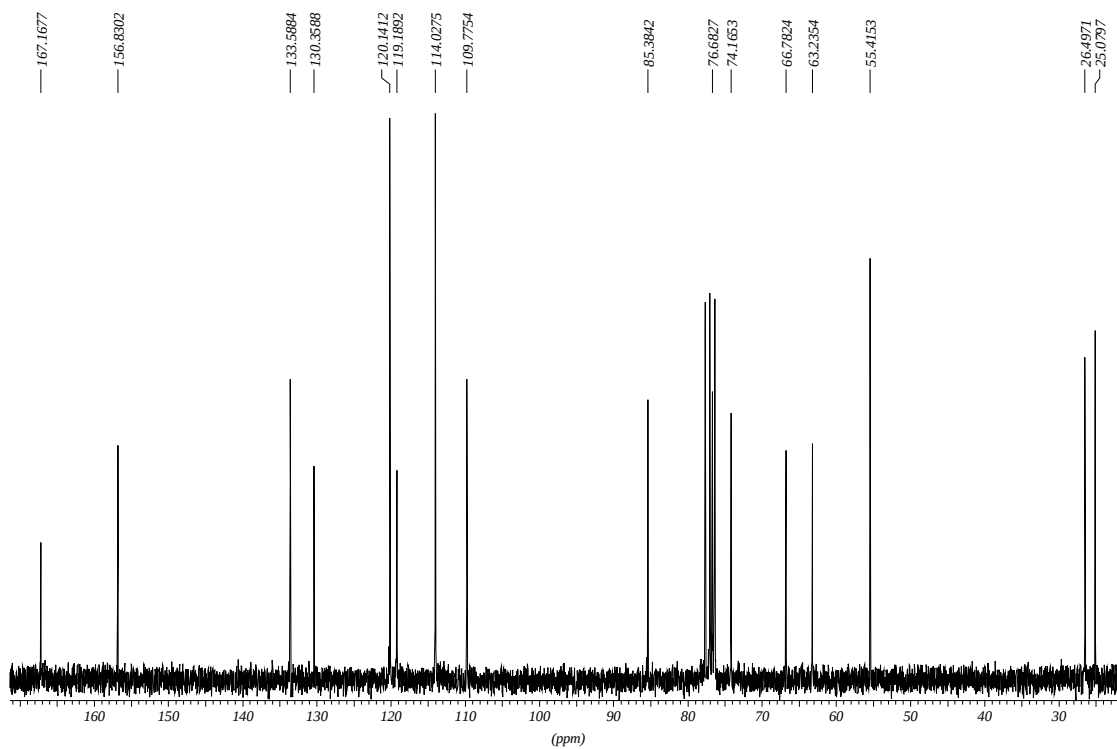
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



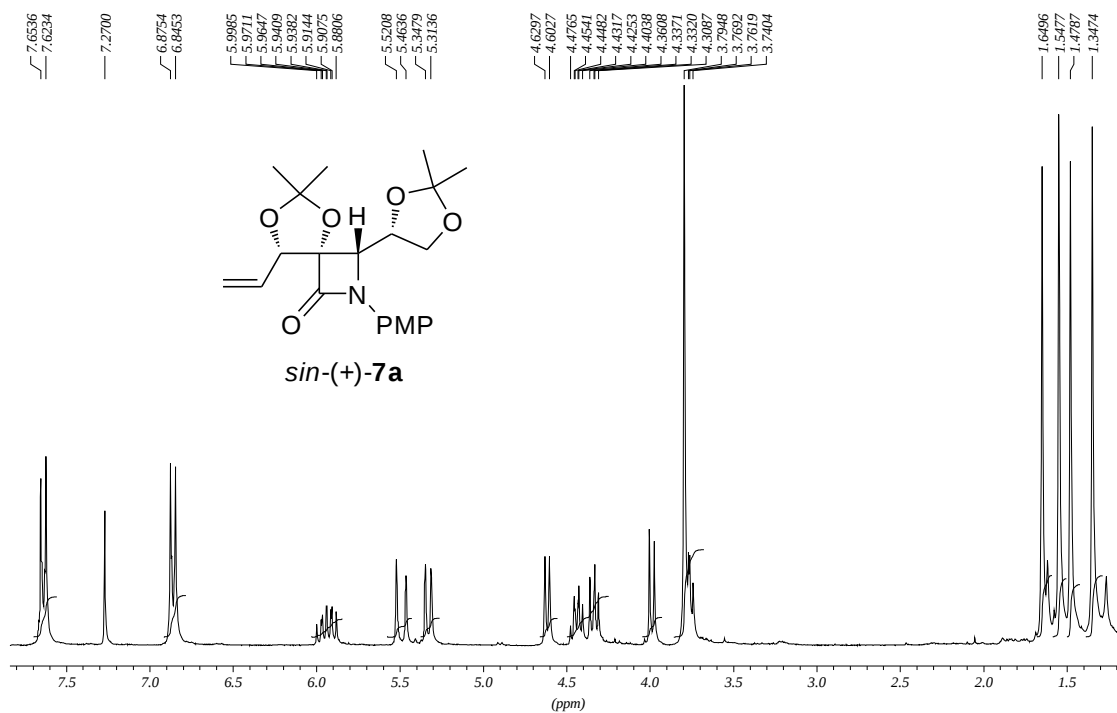
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



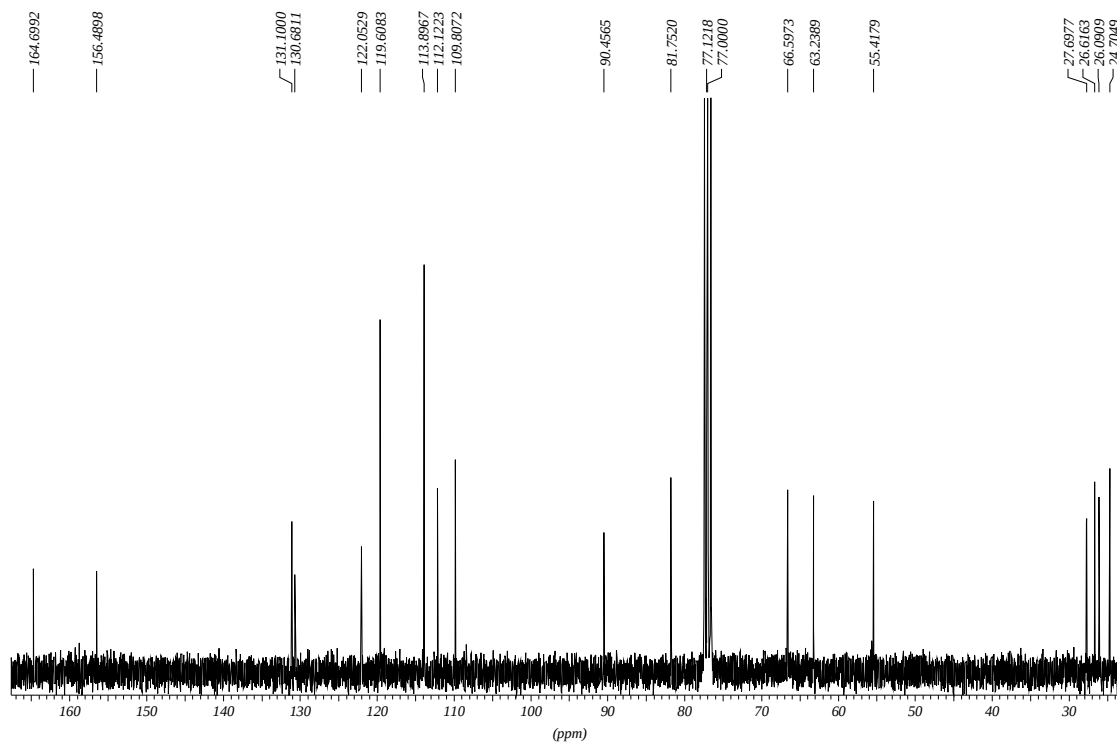
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



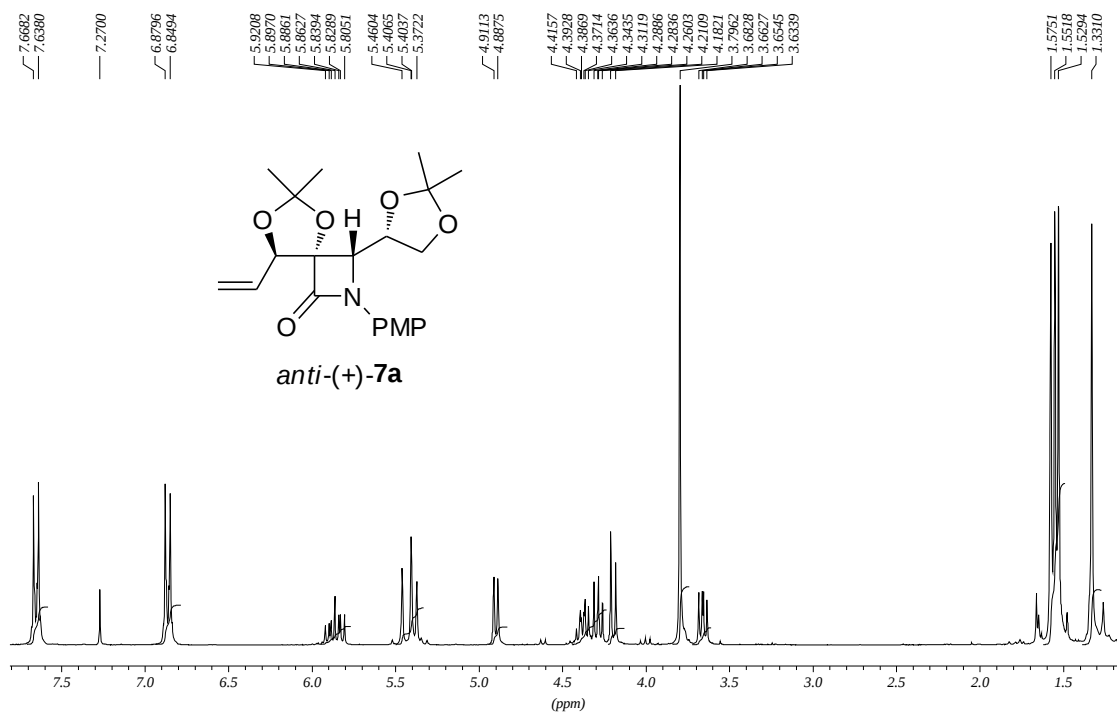
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



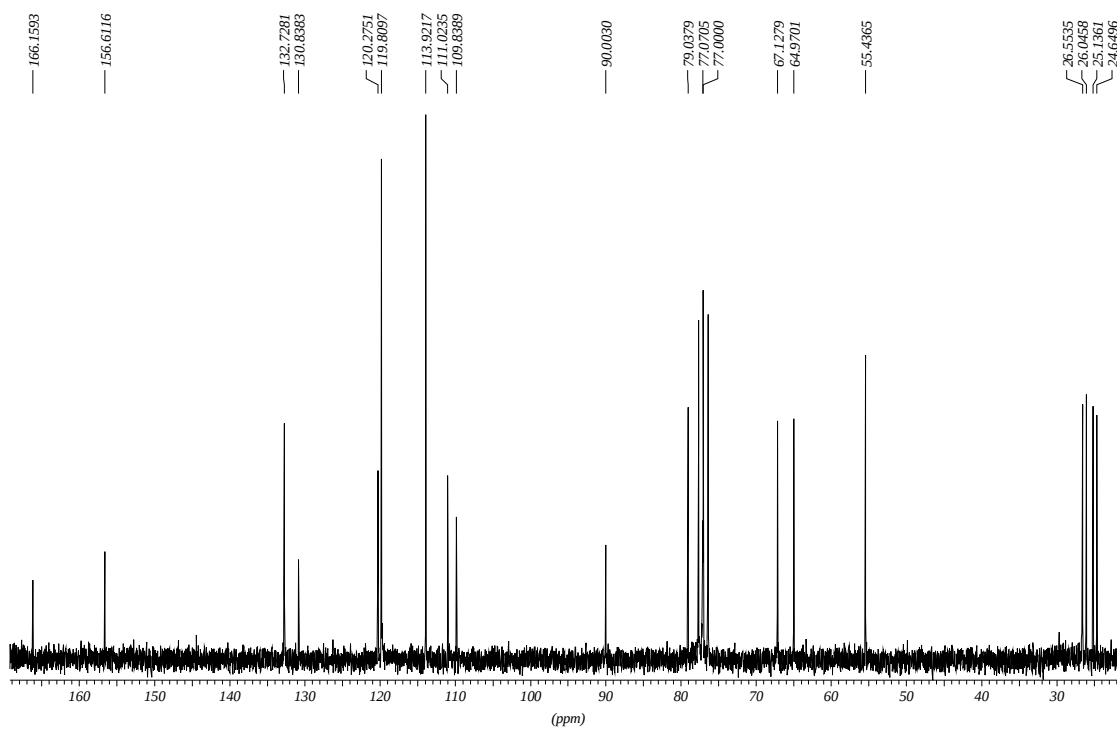
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



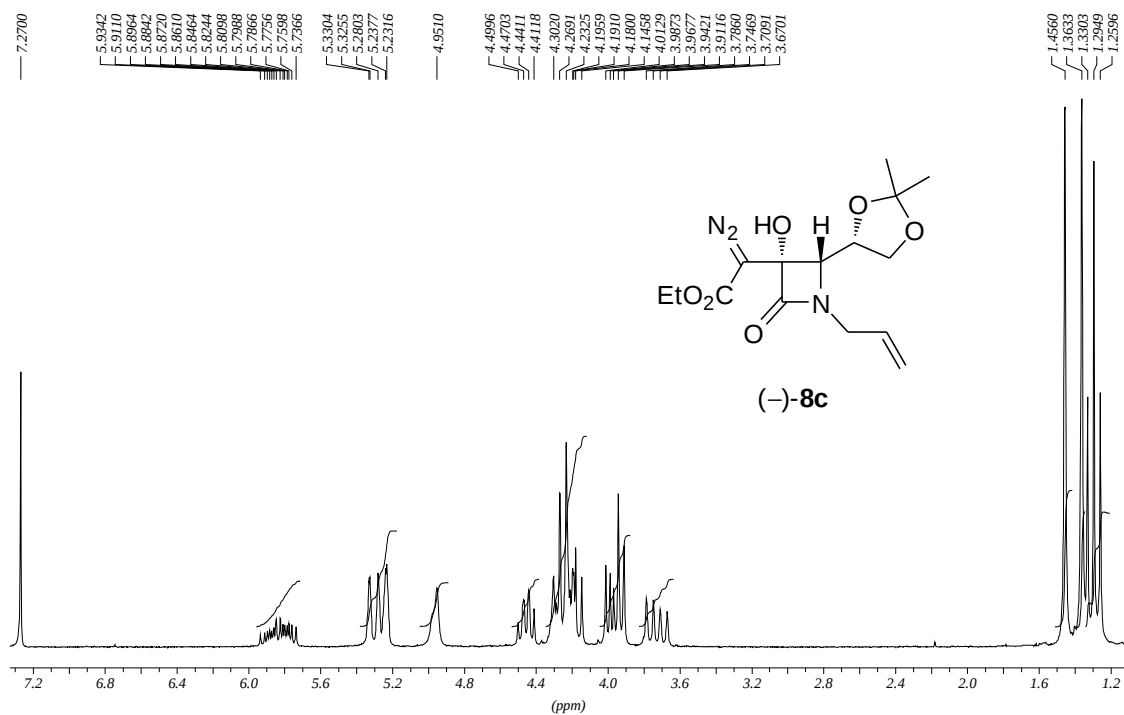
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



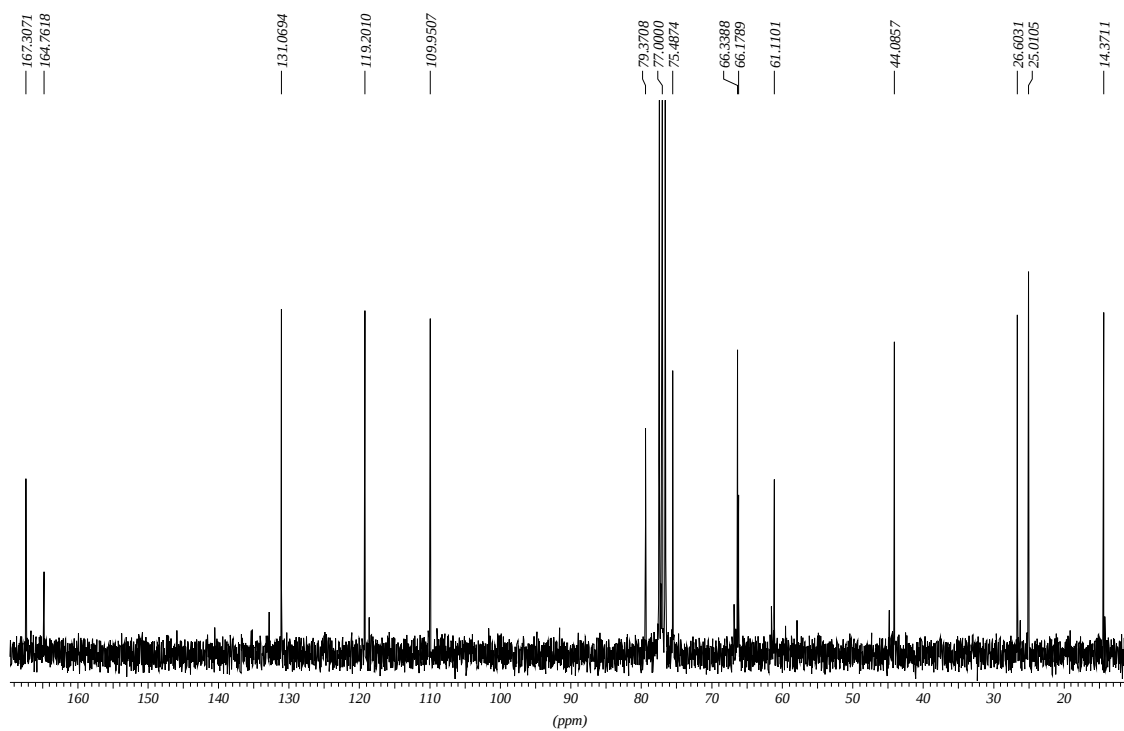
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



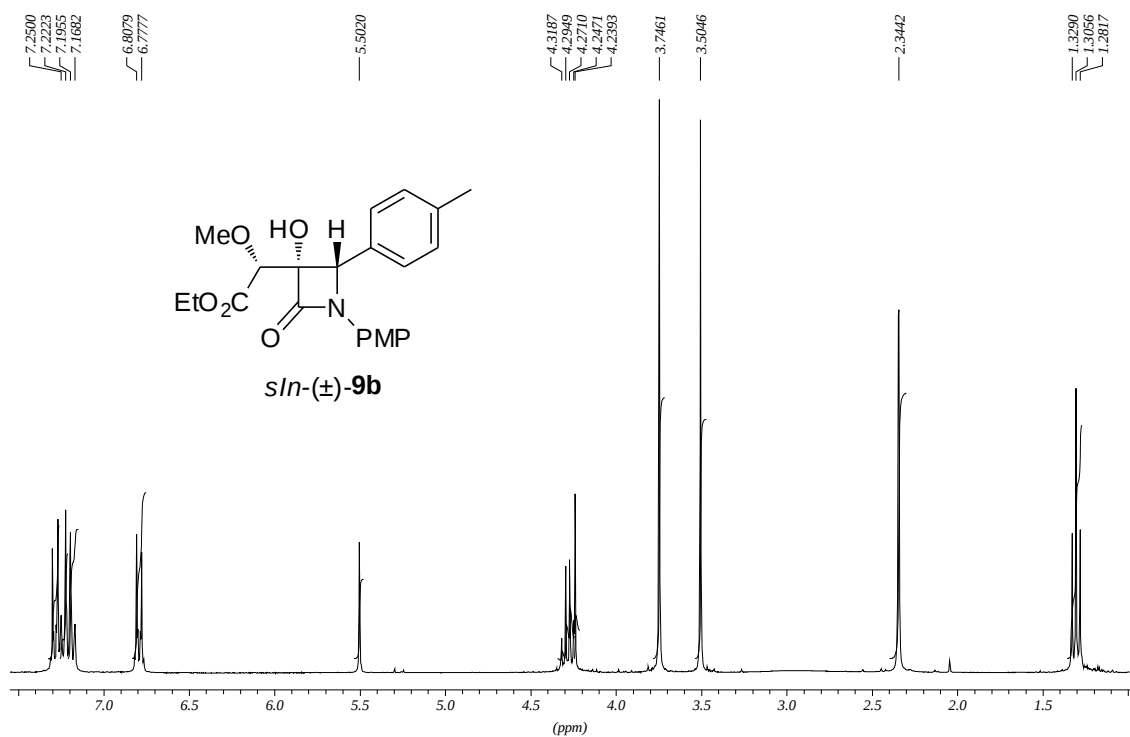
200 MHz (CDCl₃ - 25°C)



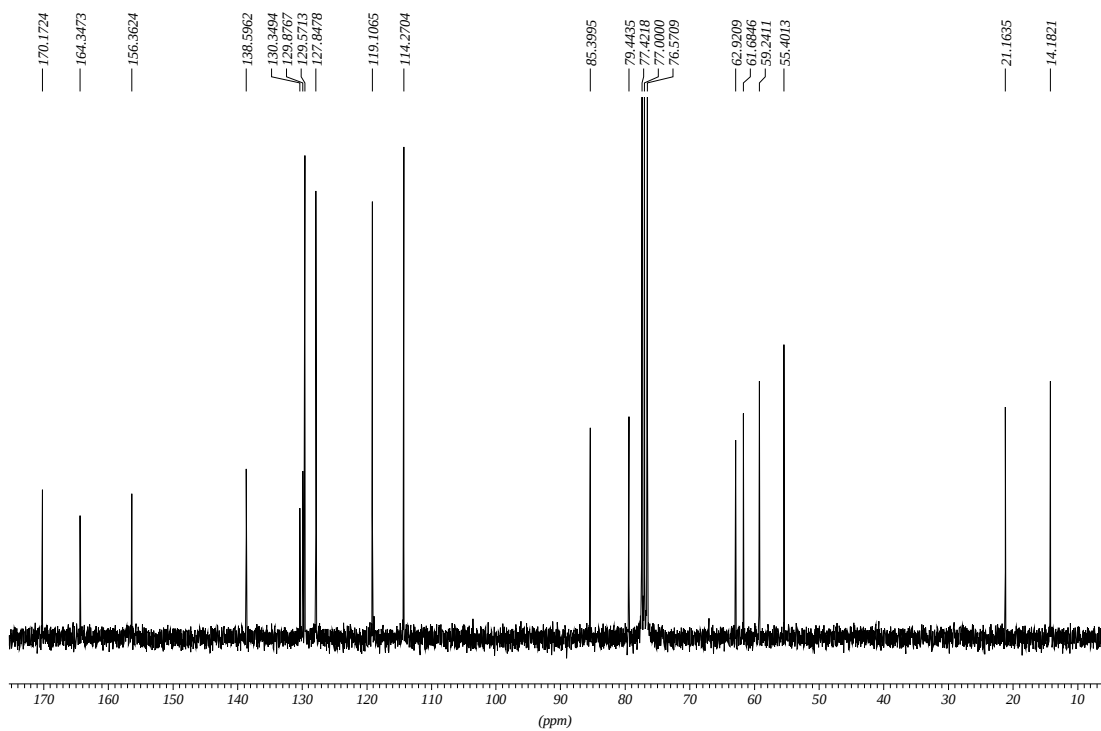
50 MHz (CDCl₃ - 25°C)



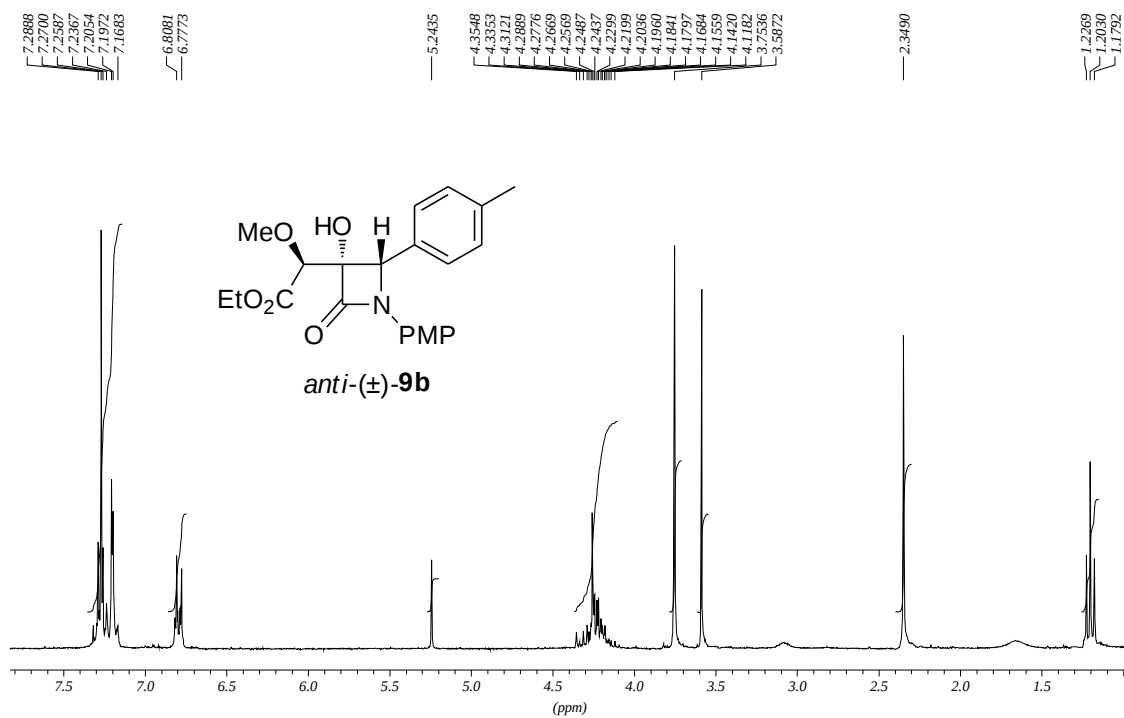
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



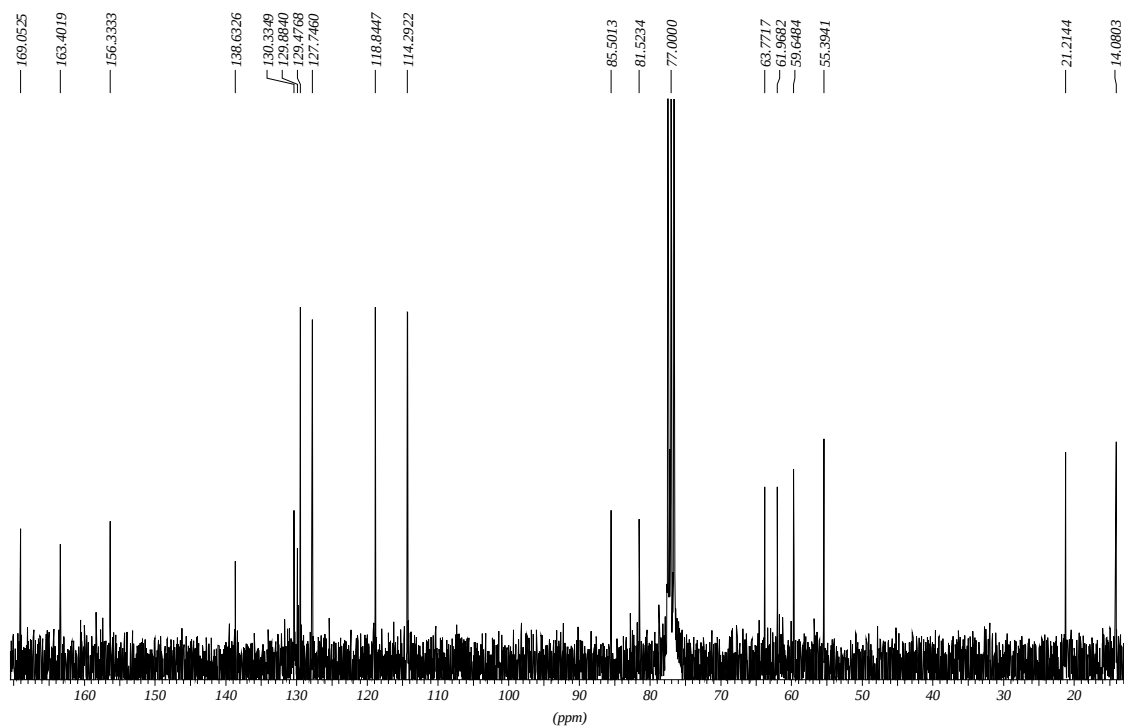
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



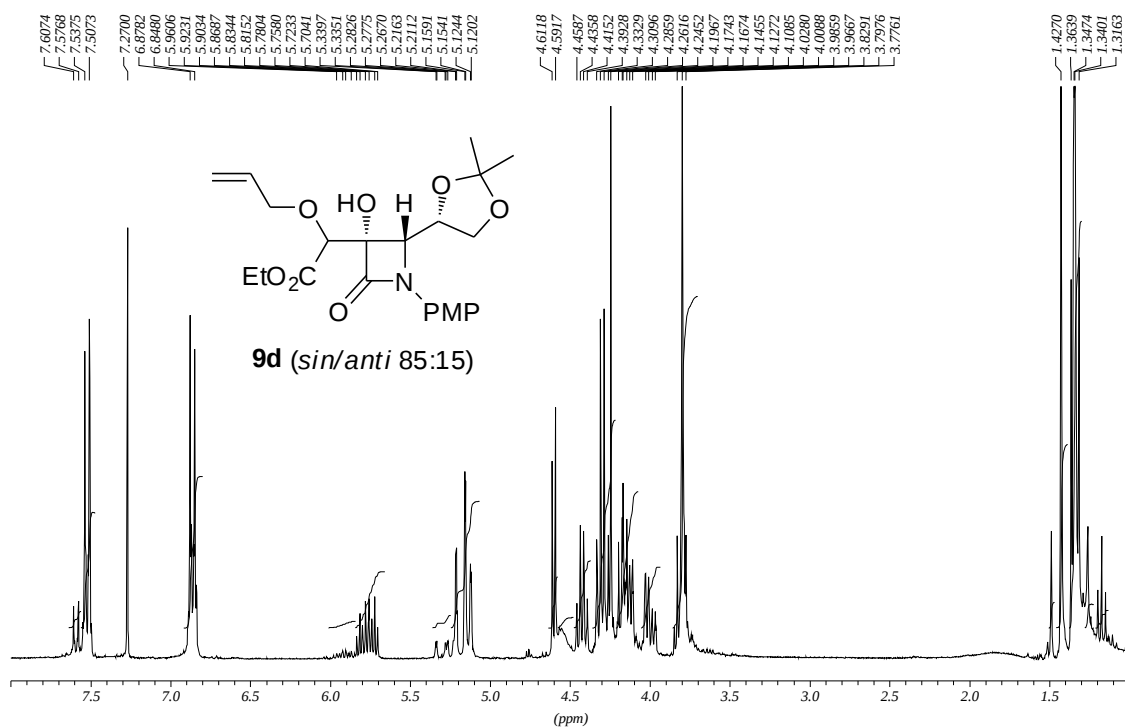
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



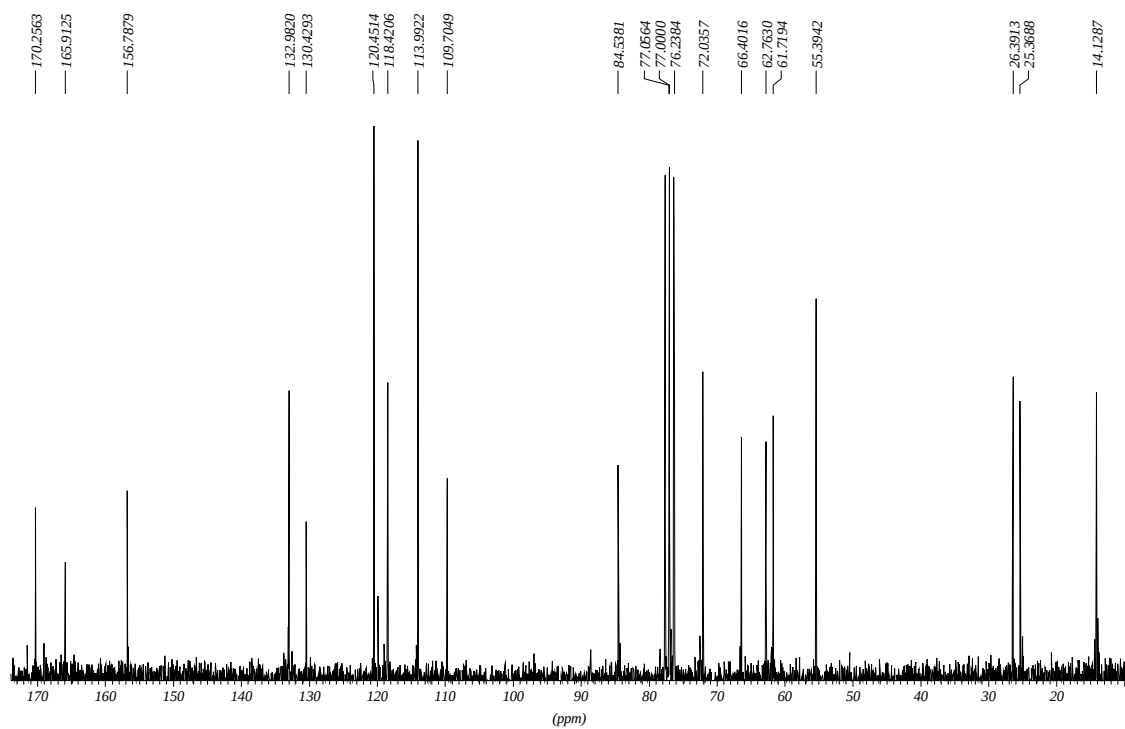
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



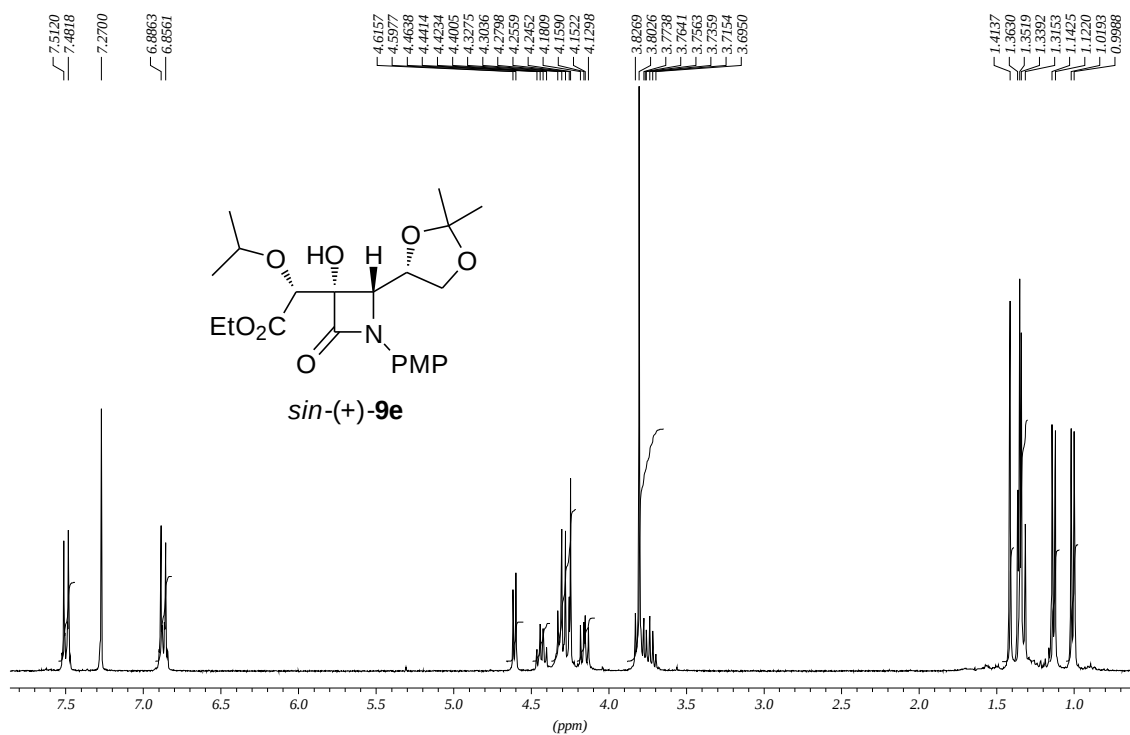
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



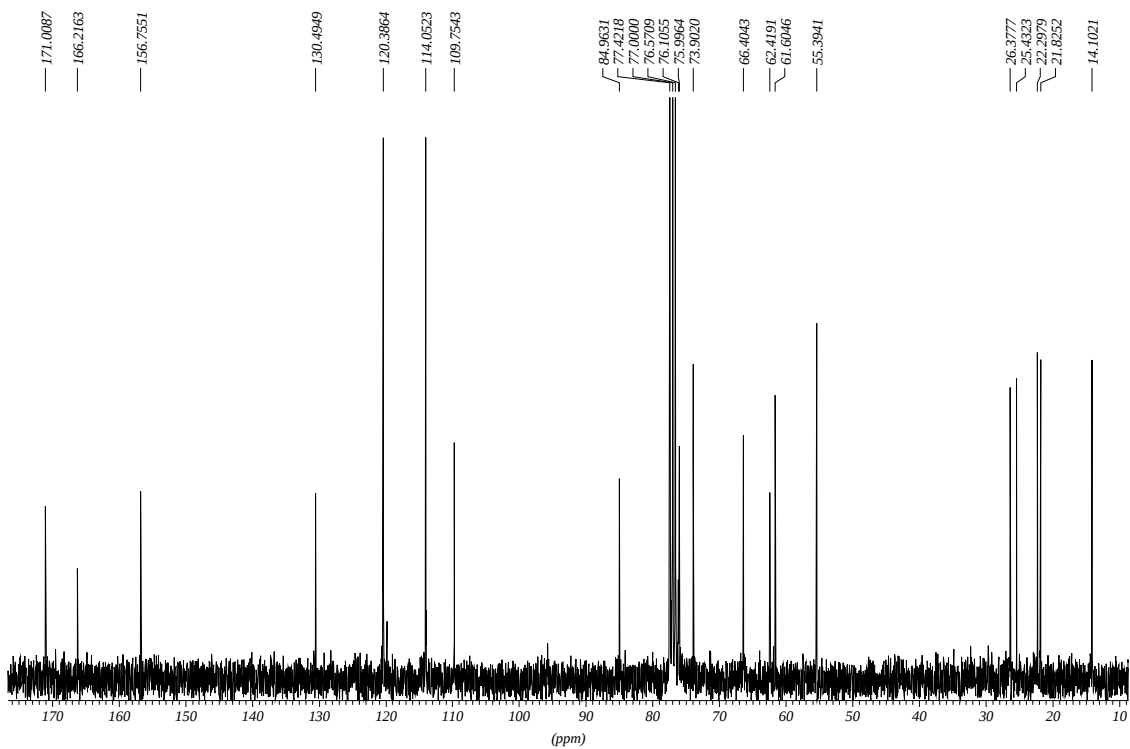
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



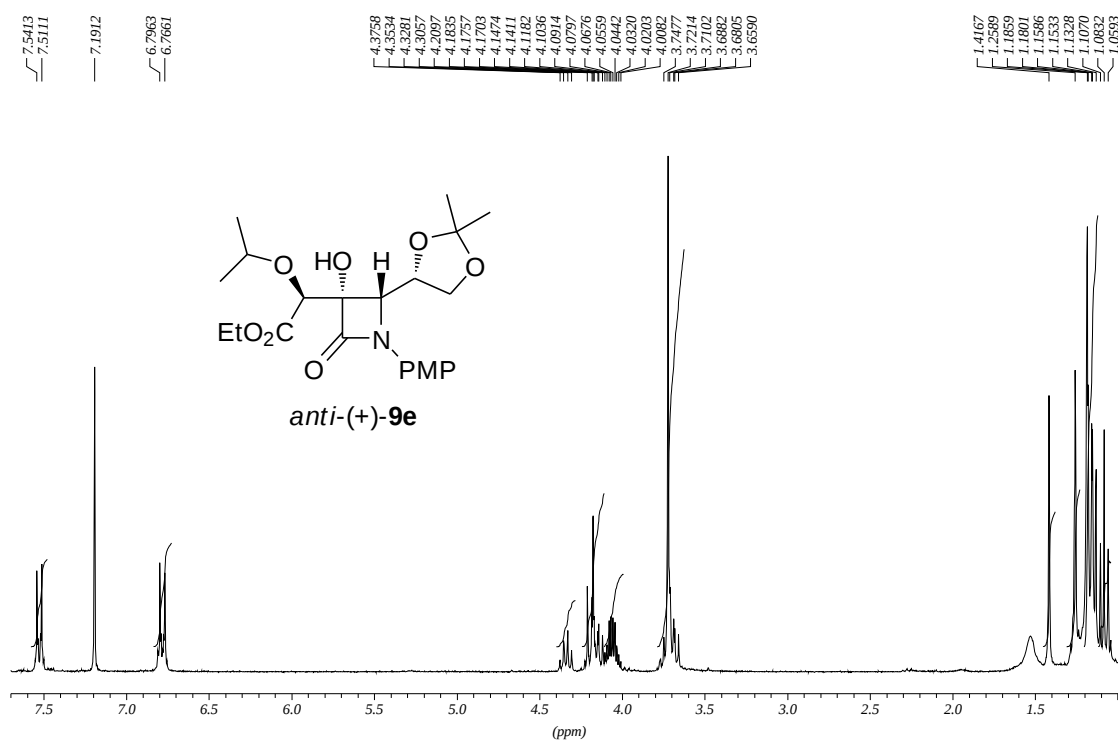
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



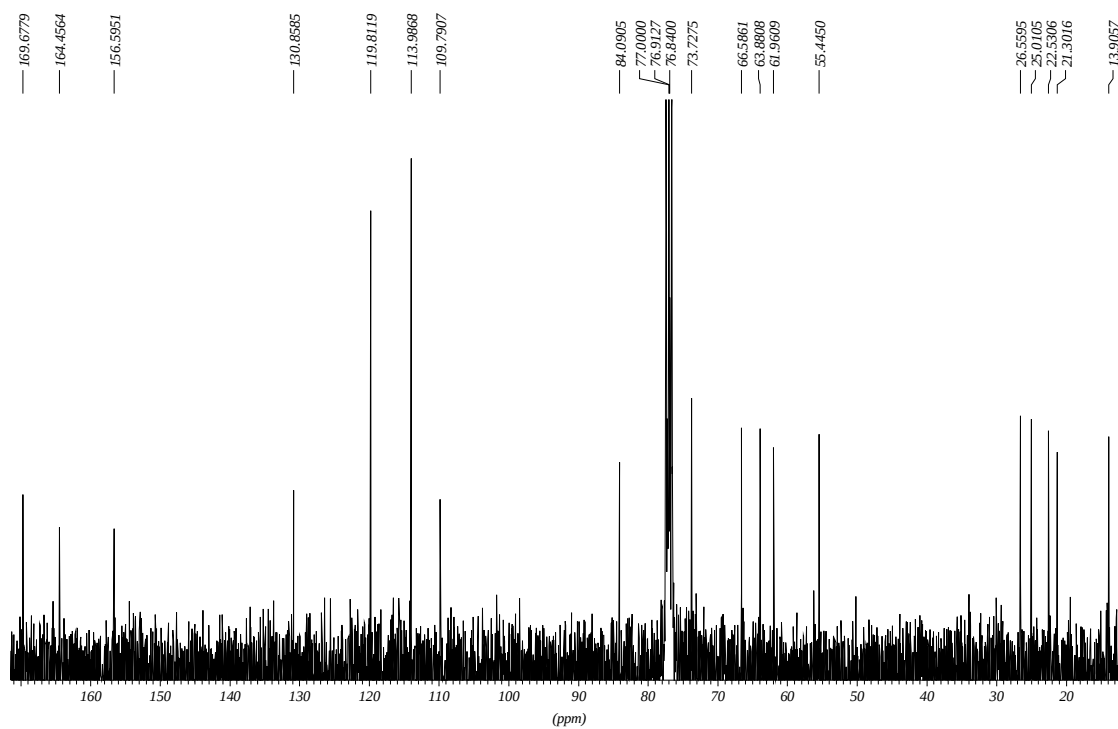
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



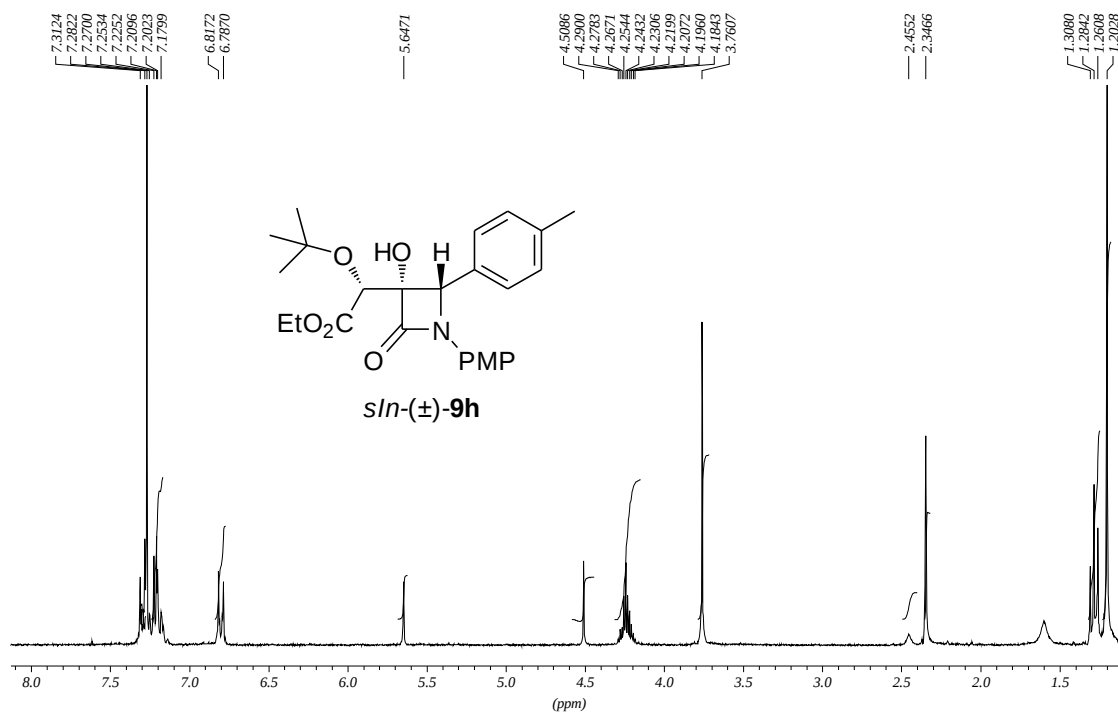
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



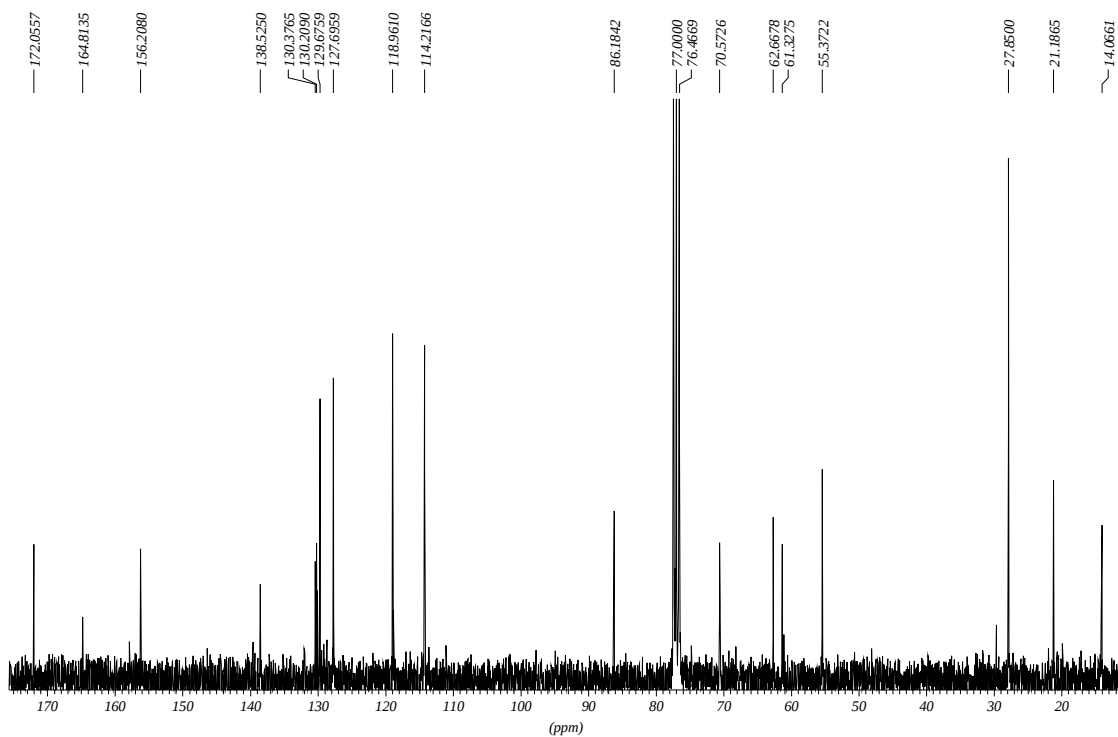
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



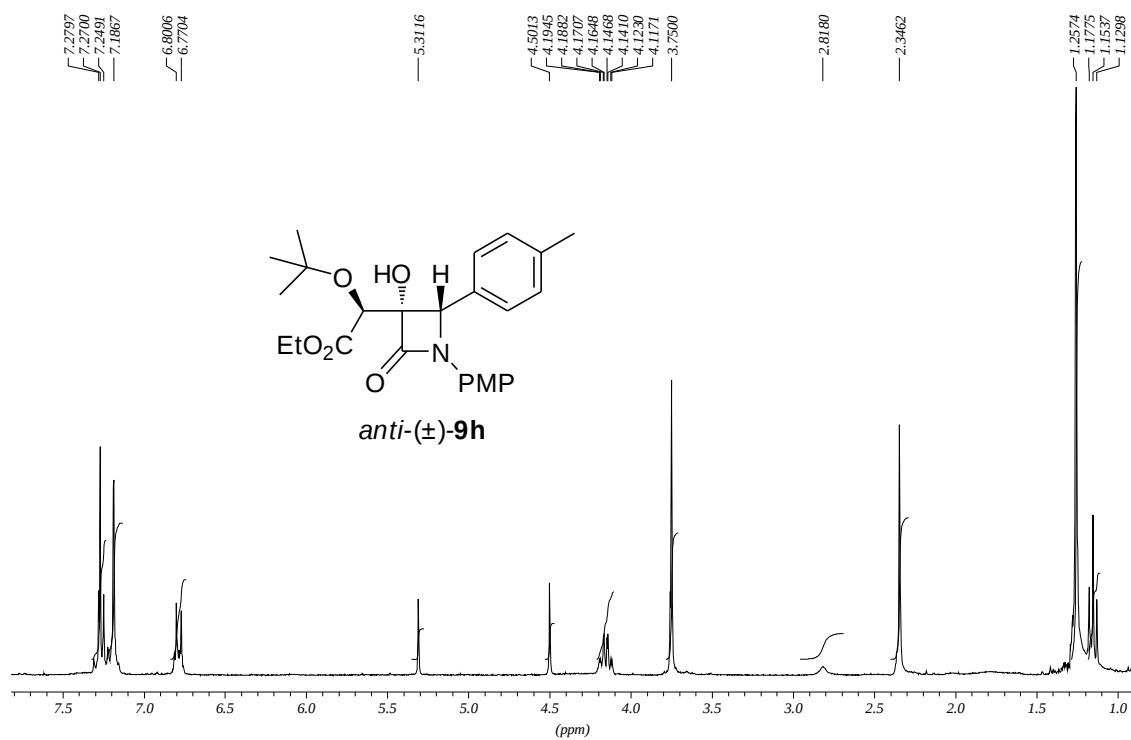
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



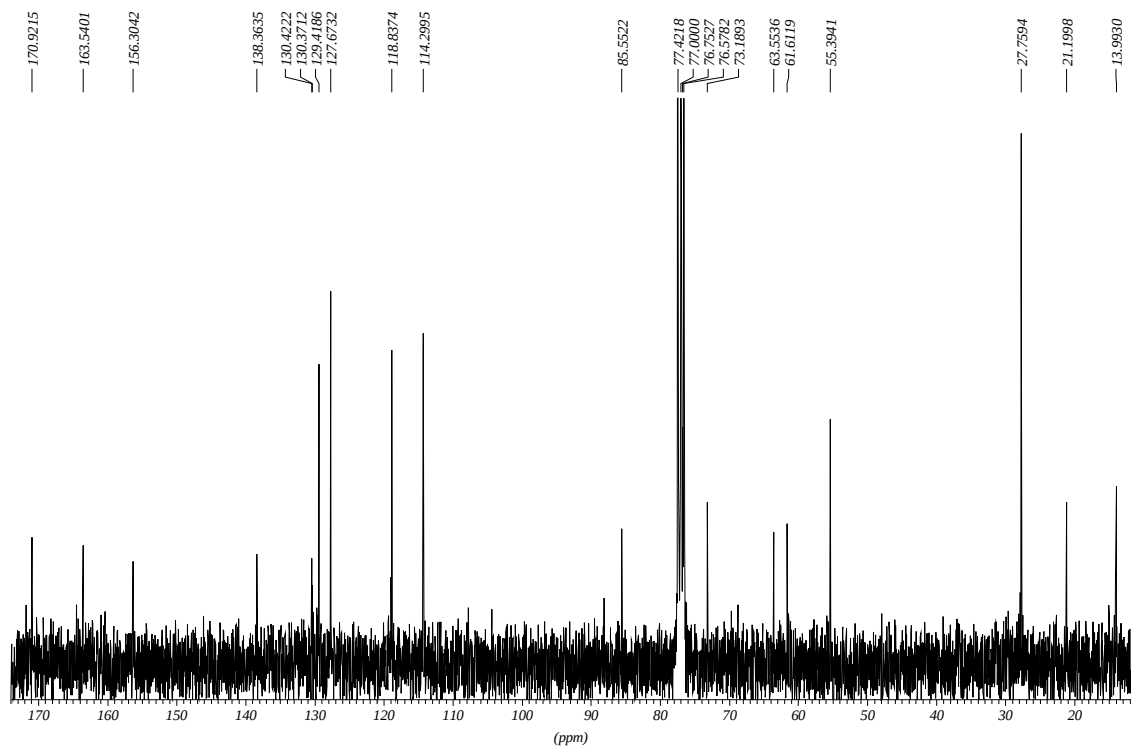
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



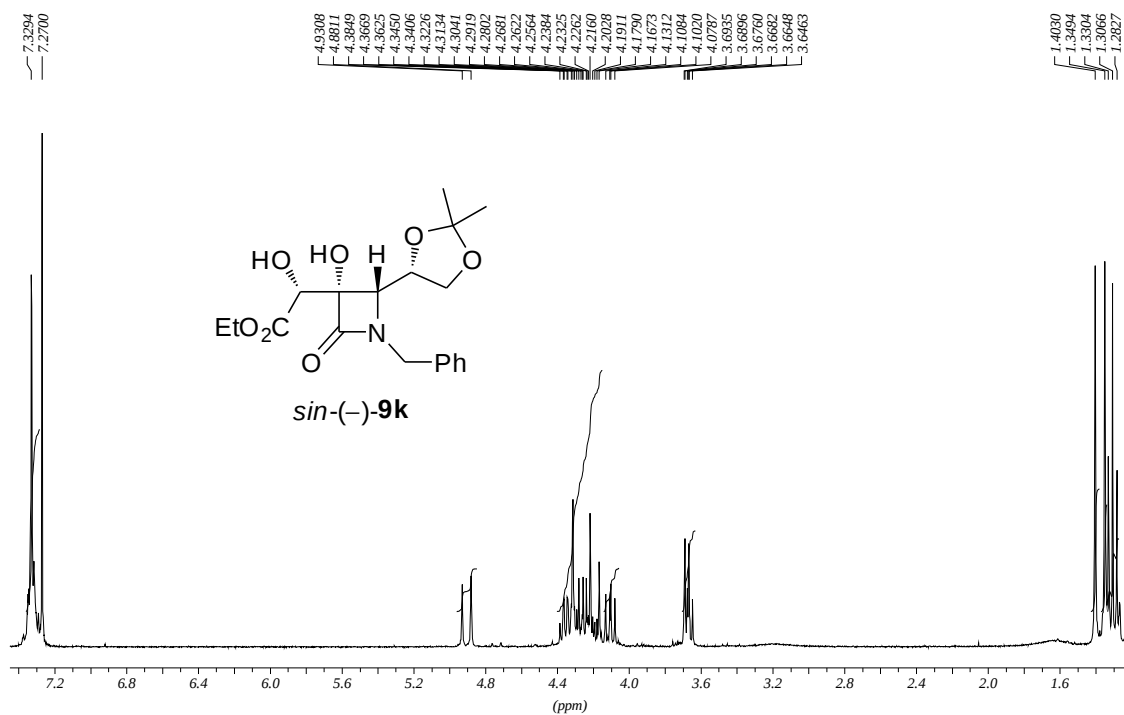
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



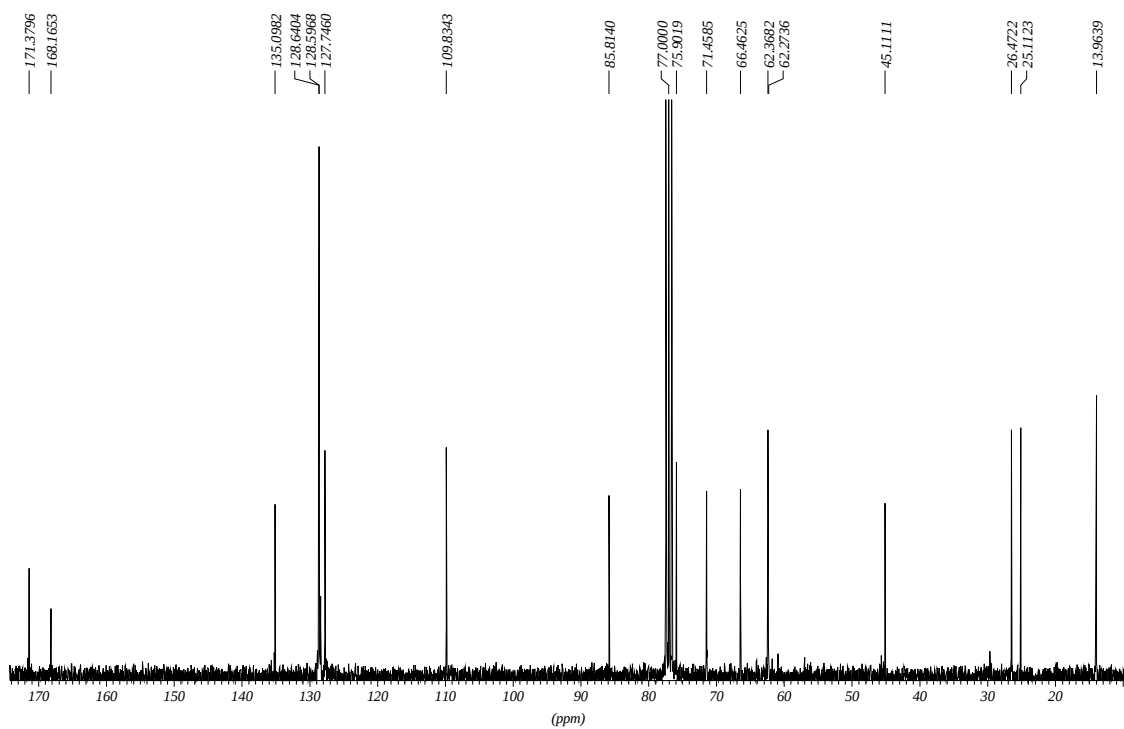
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



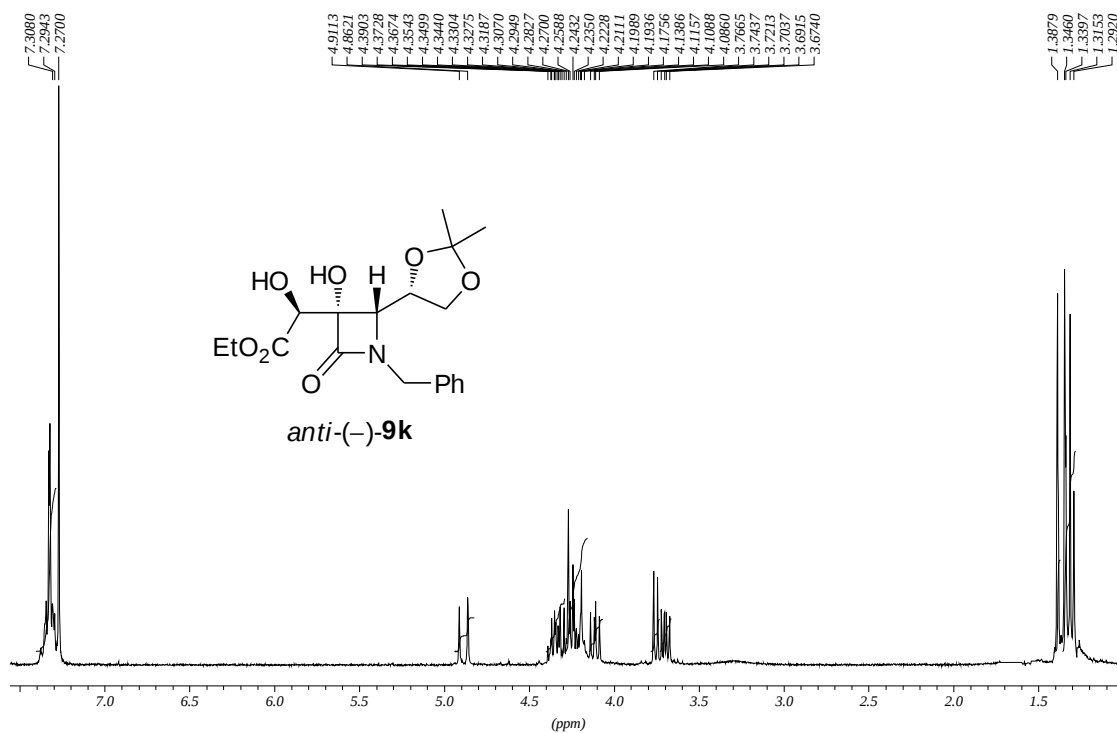
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



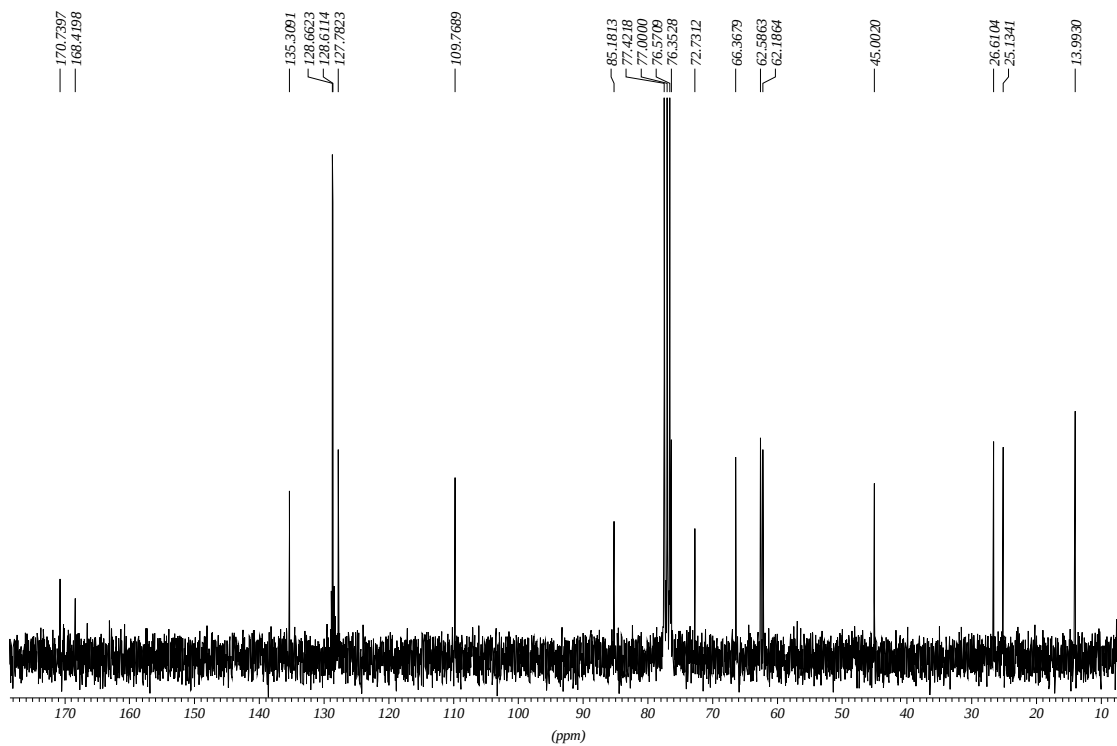
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



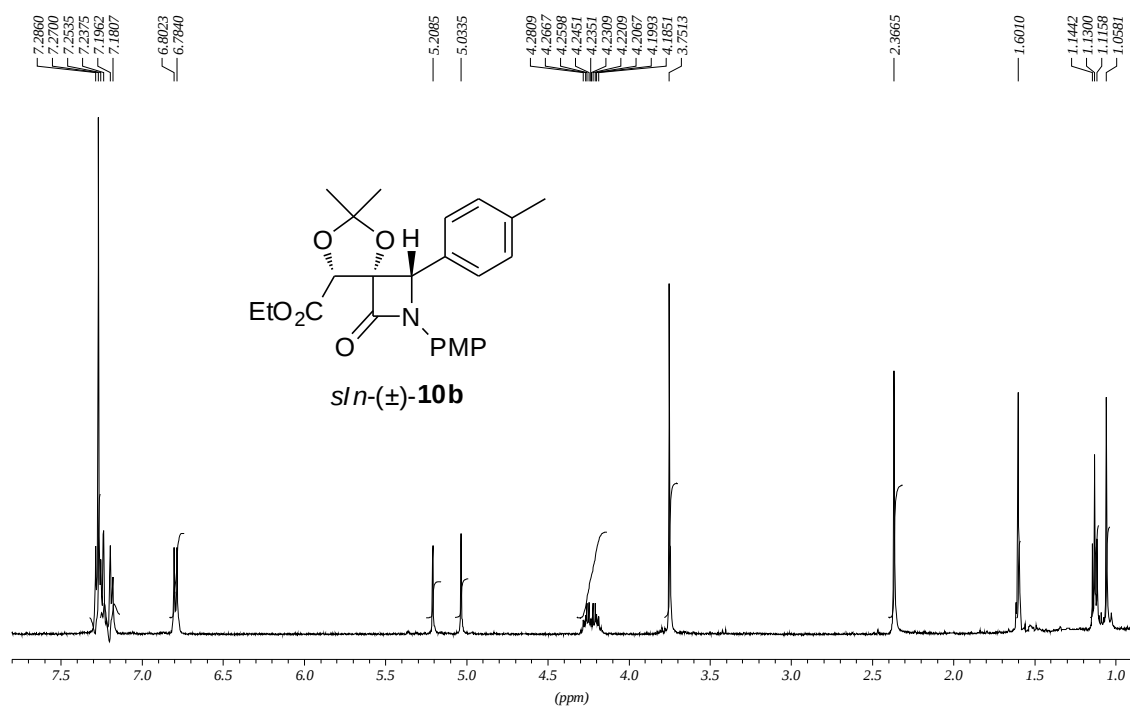
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



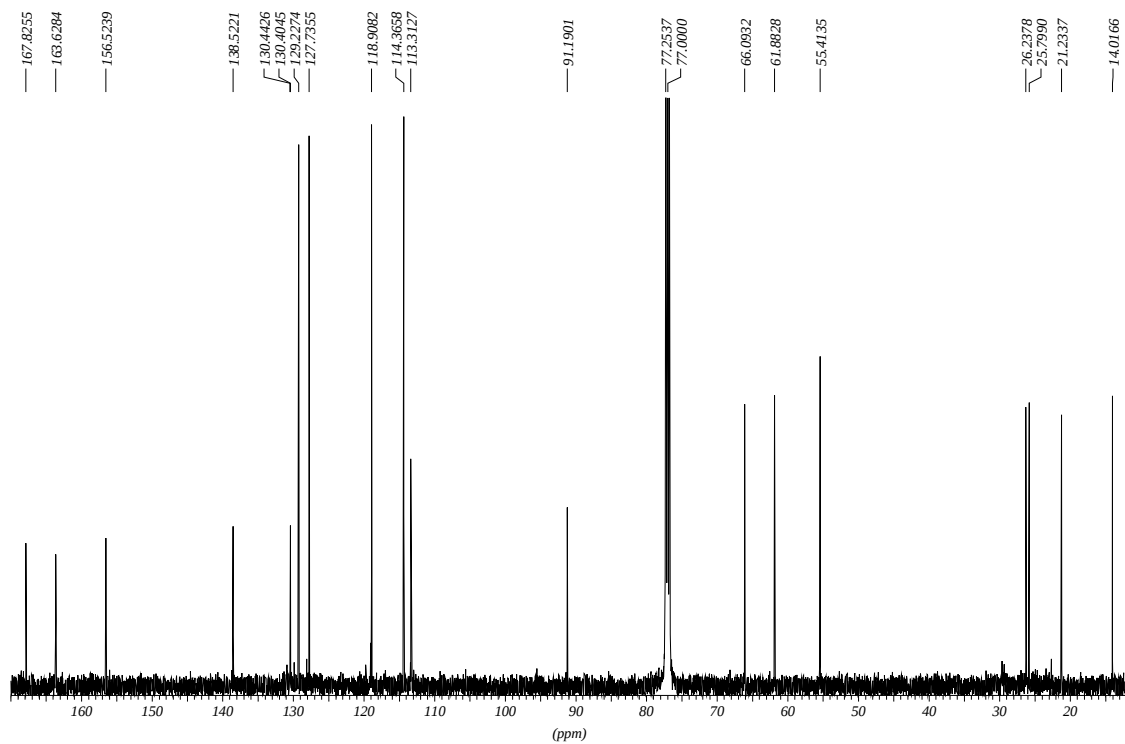
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



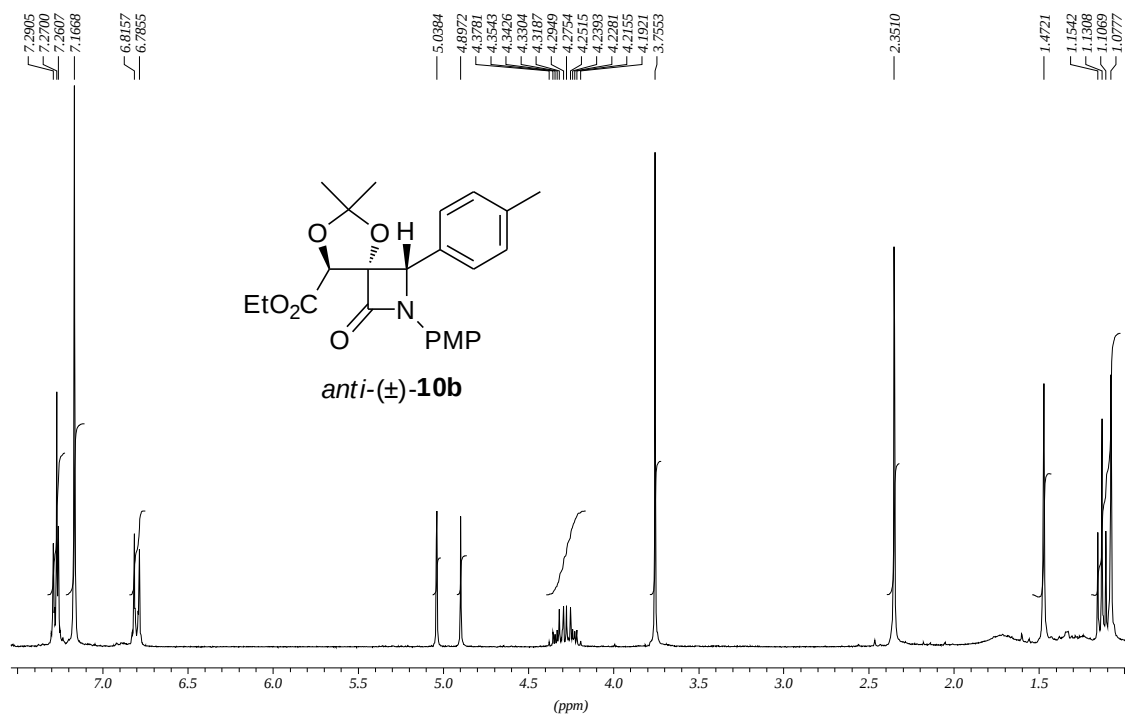
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



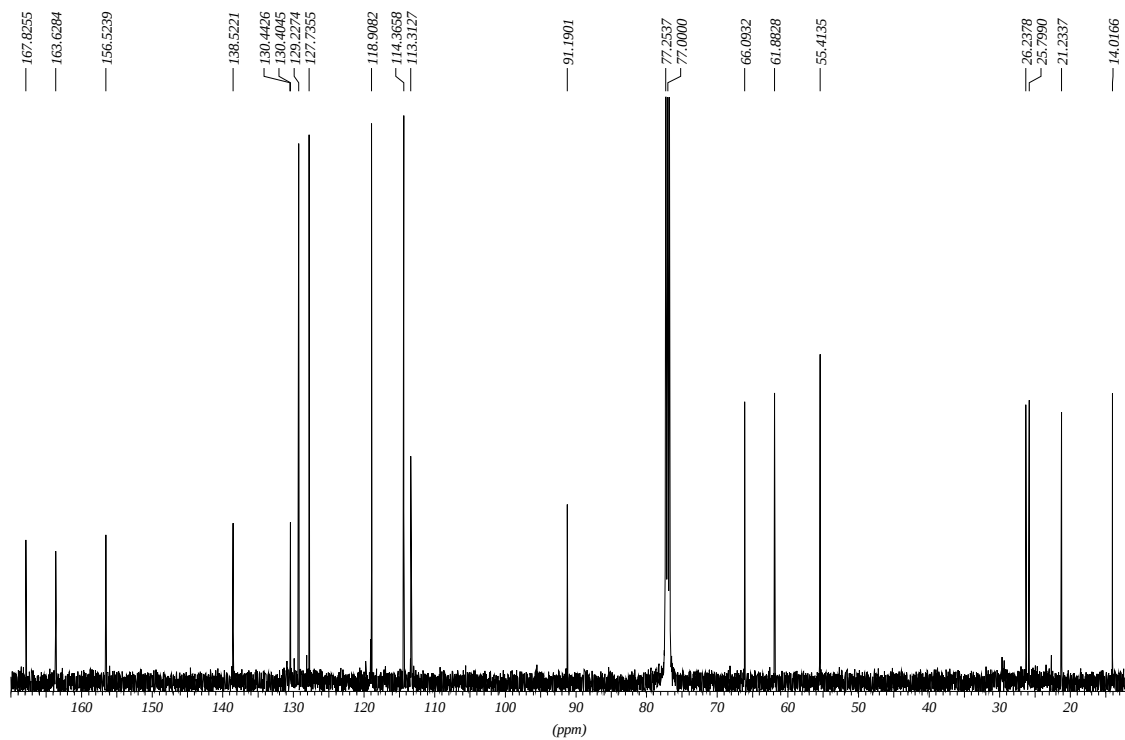
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



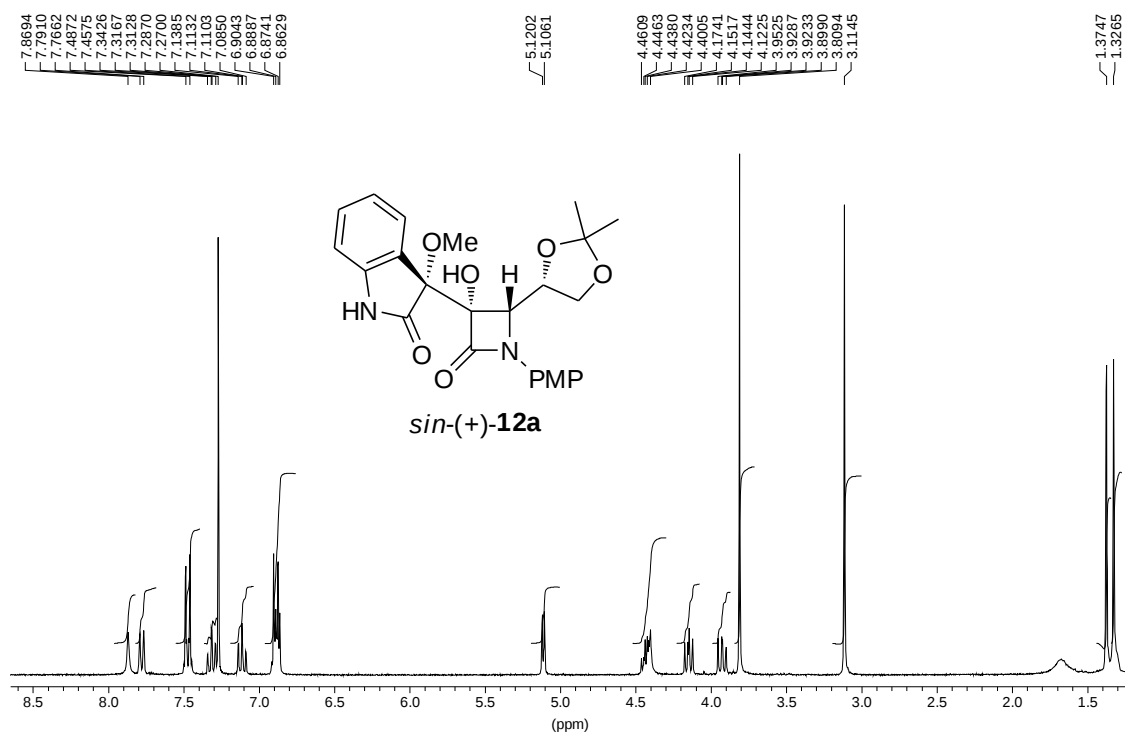
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



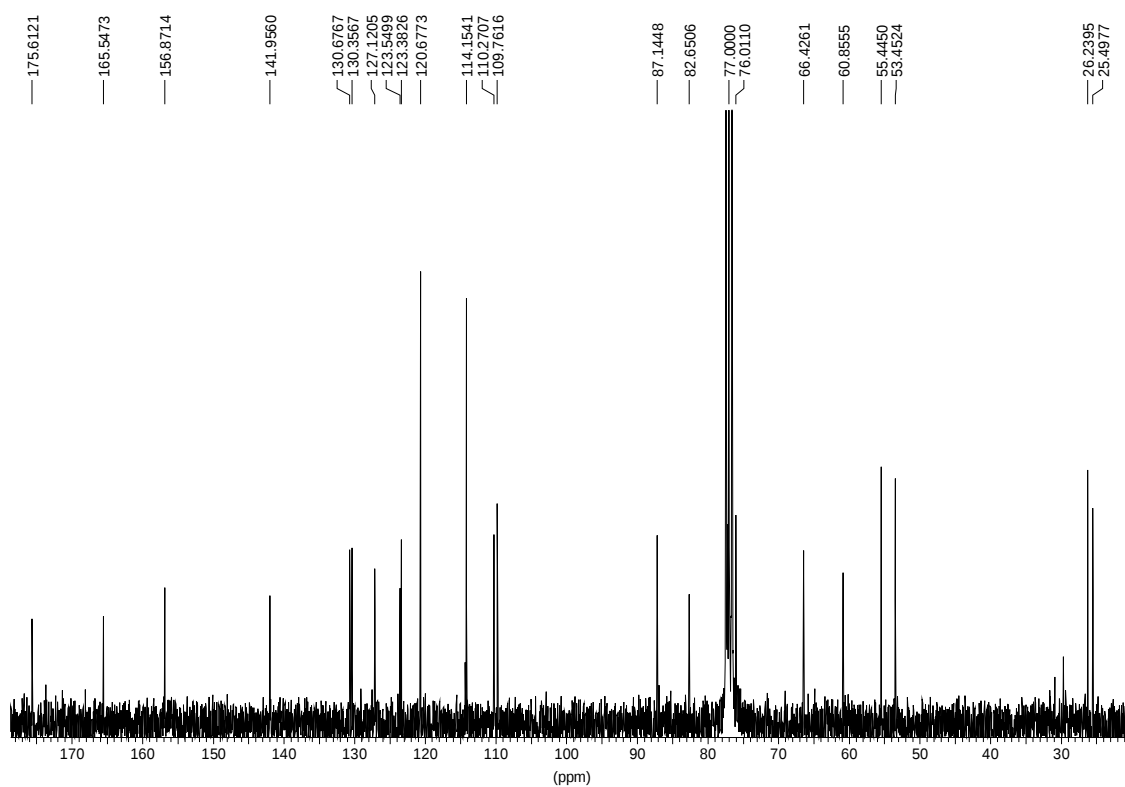
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



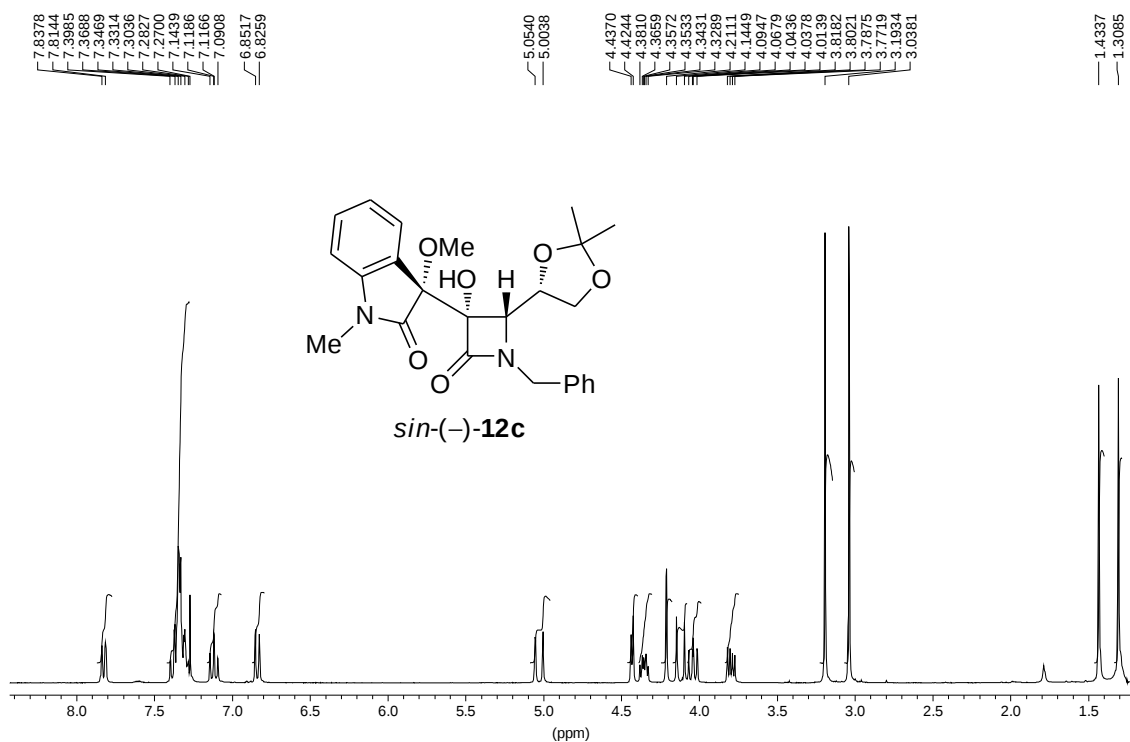
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



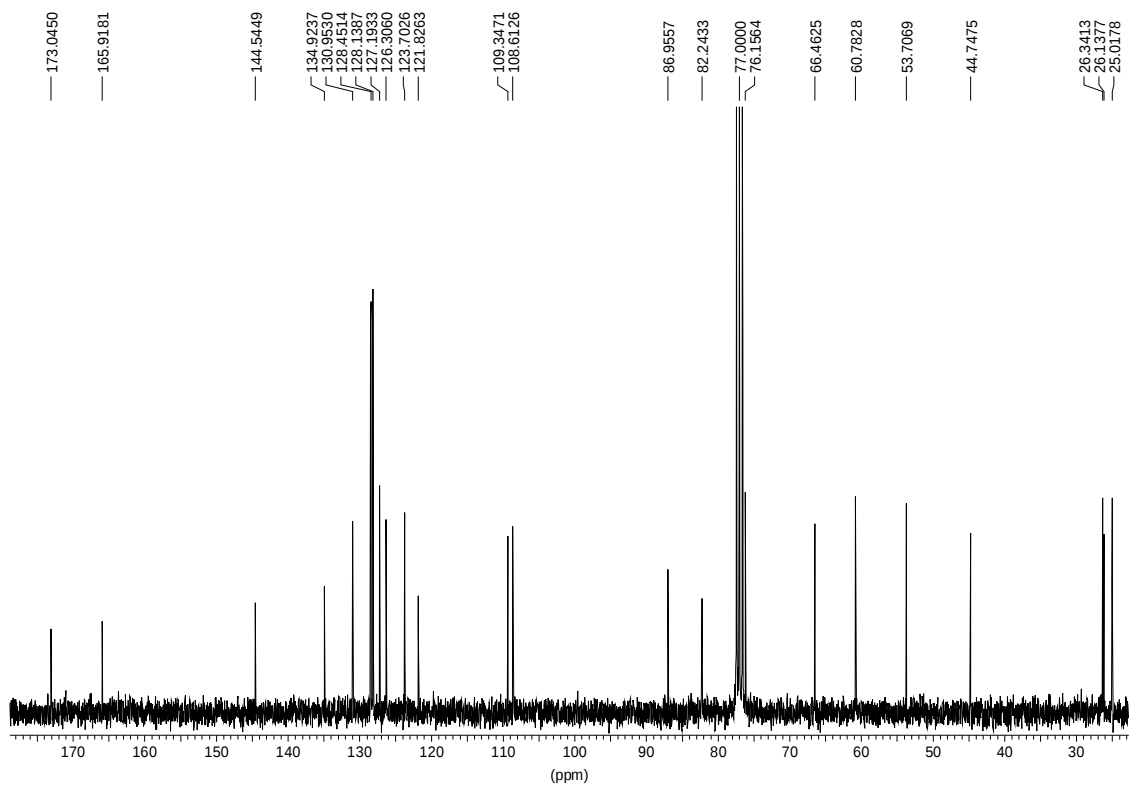
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



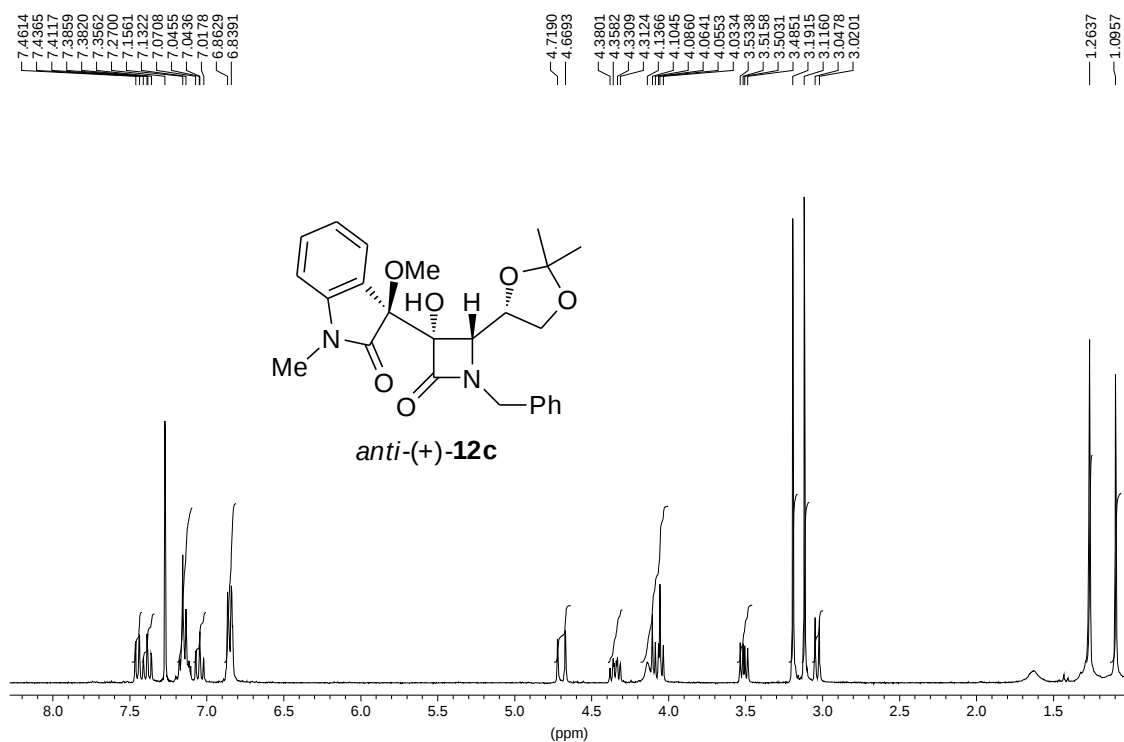
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



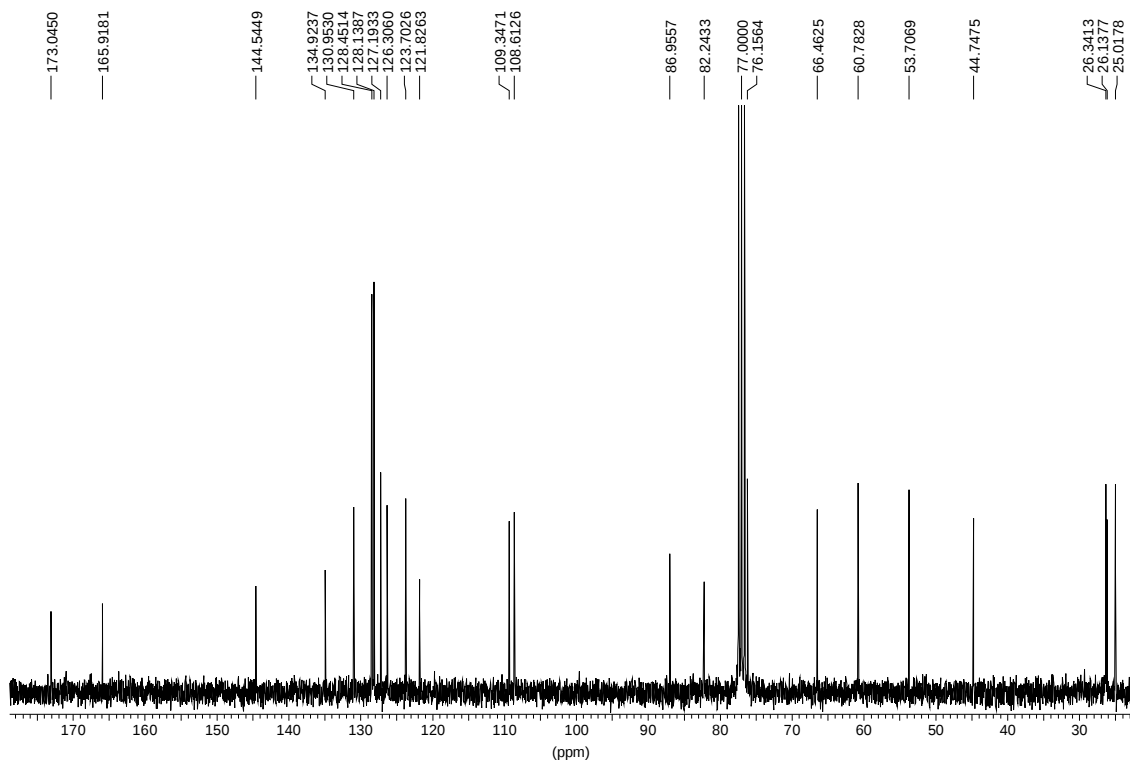
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



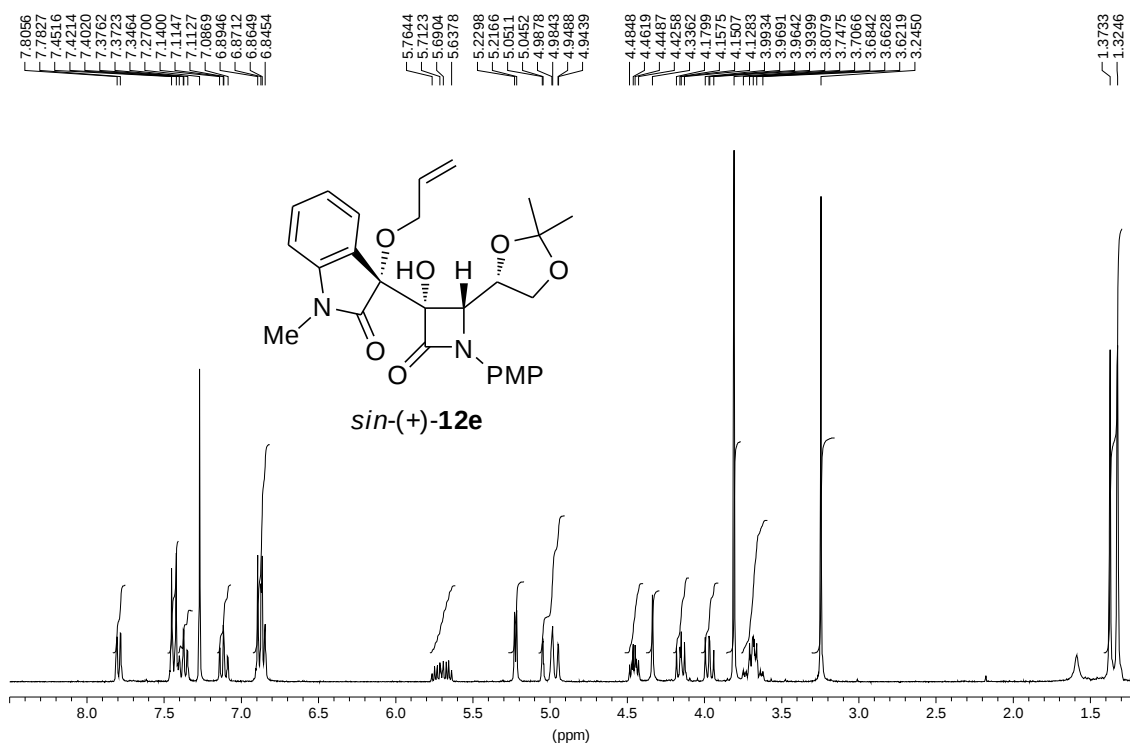
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



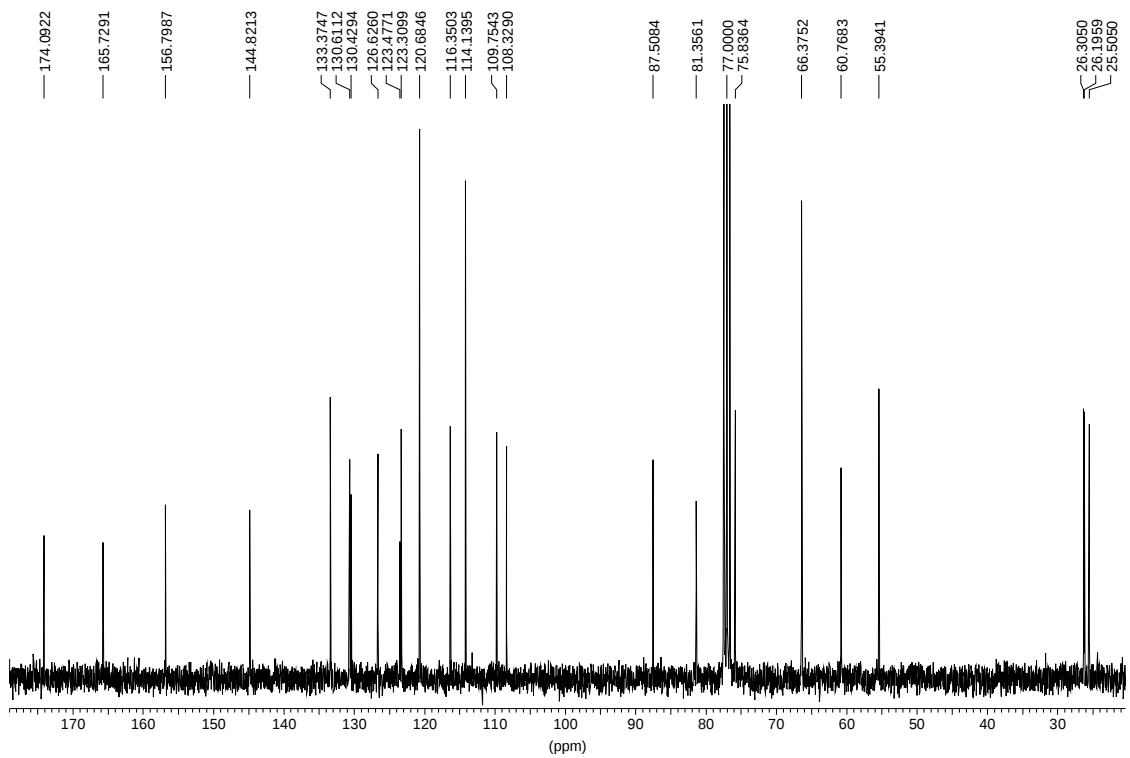
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



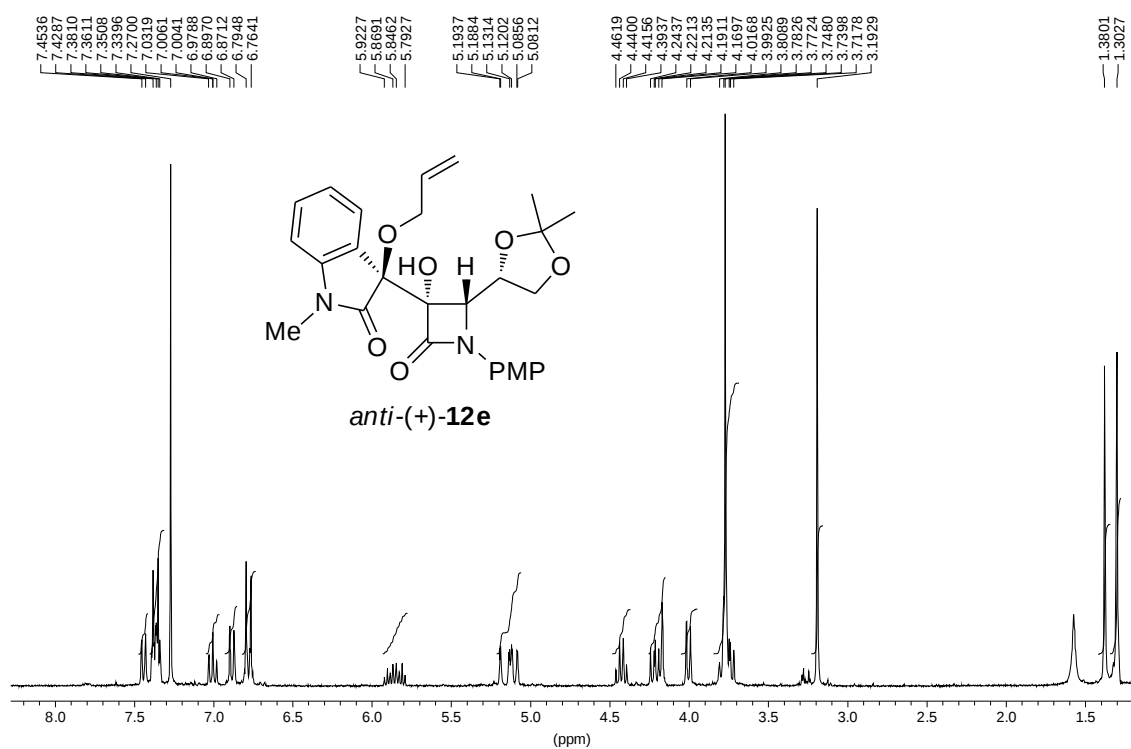
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



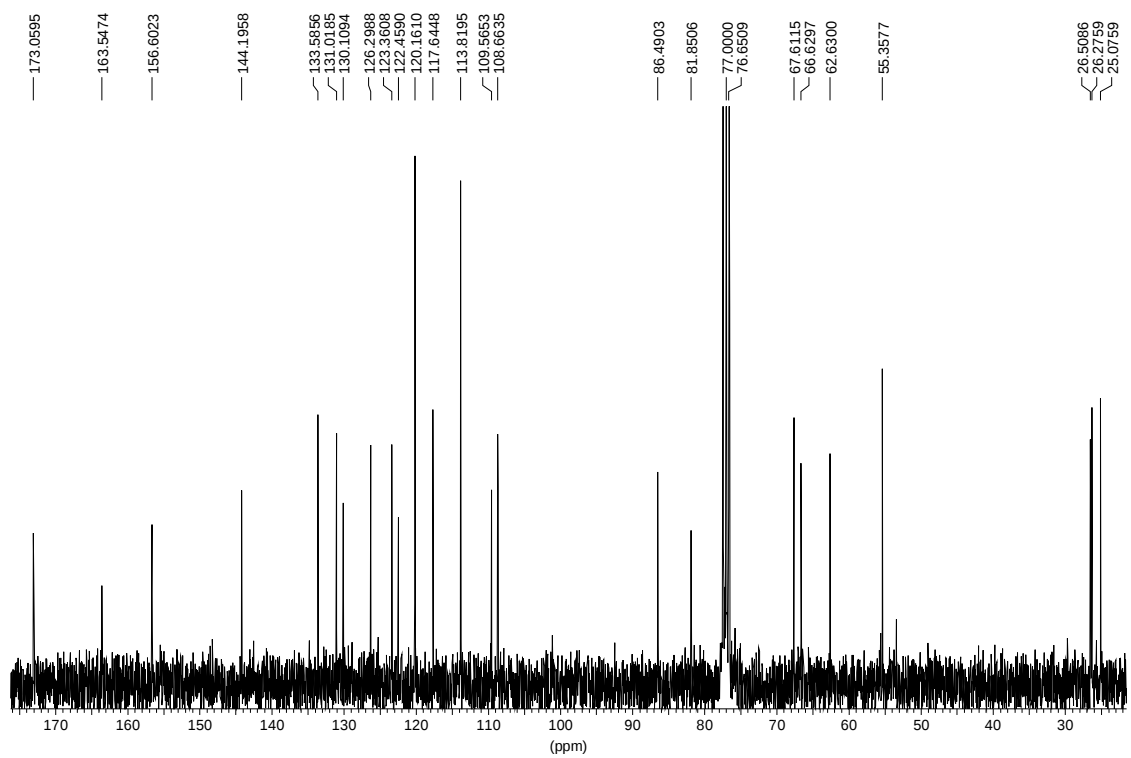
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



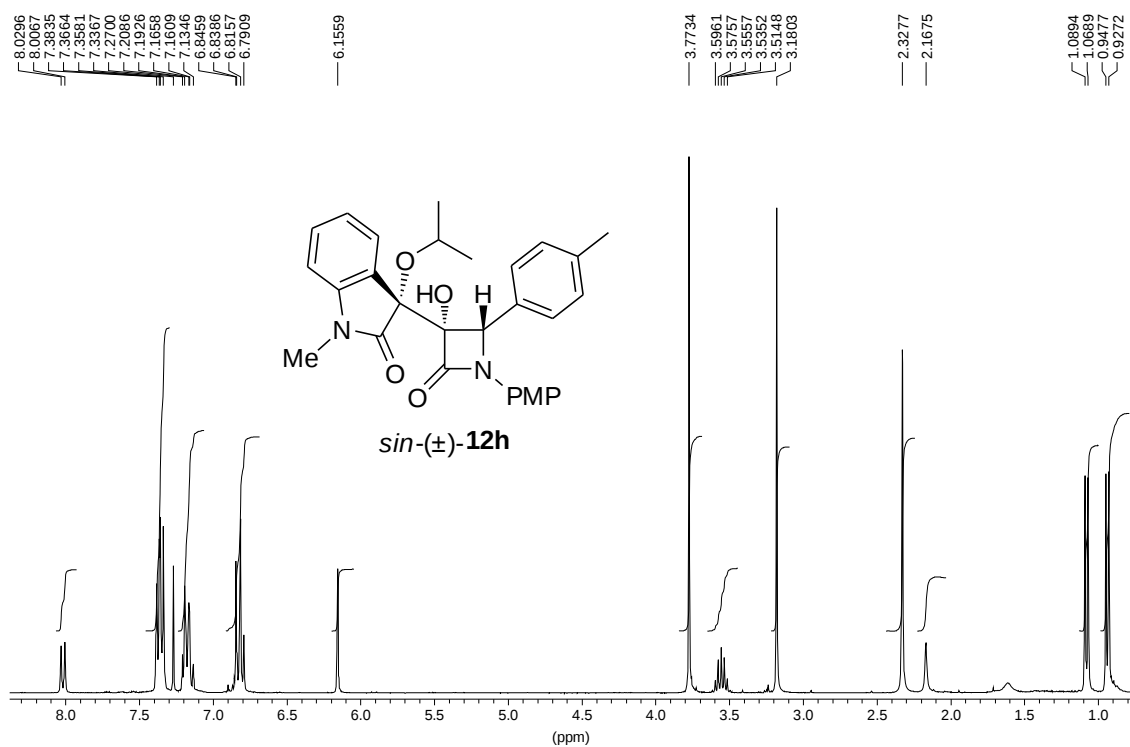
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



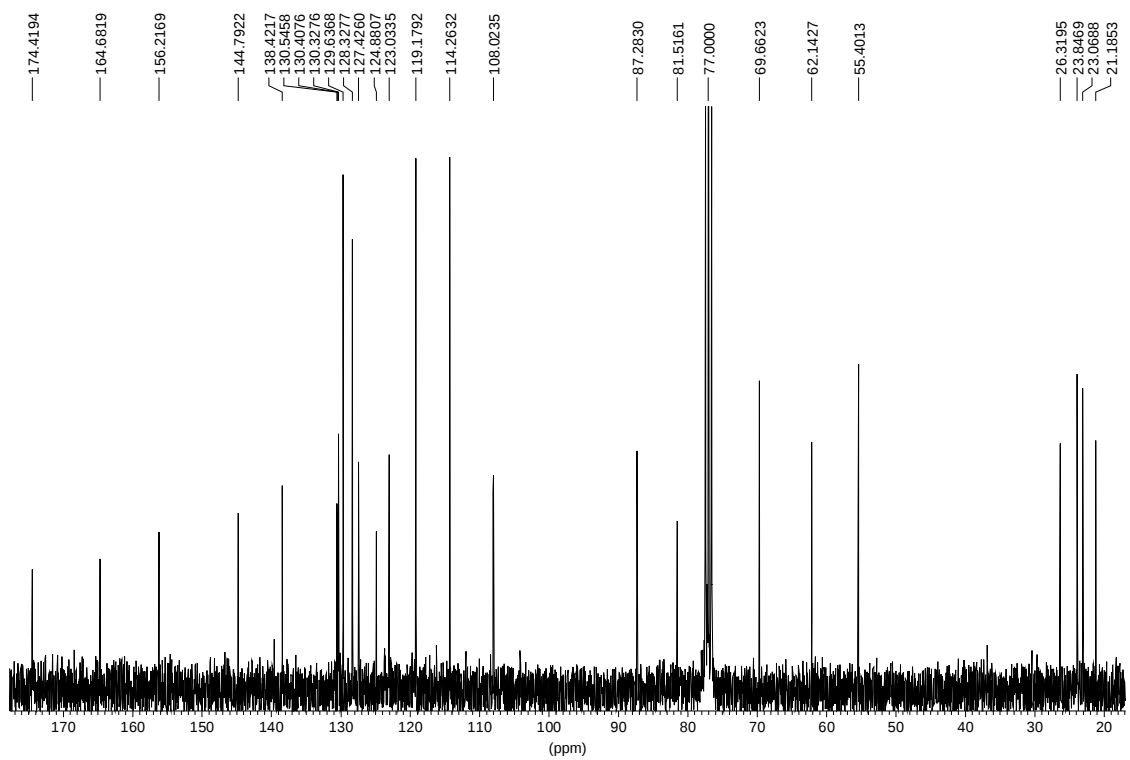
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



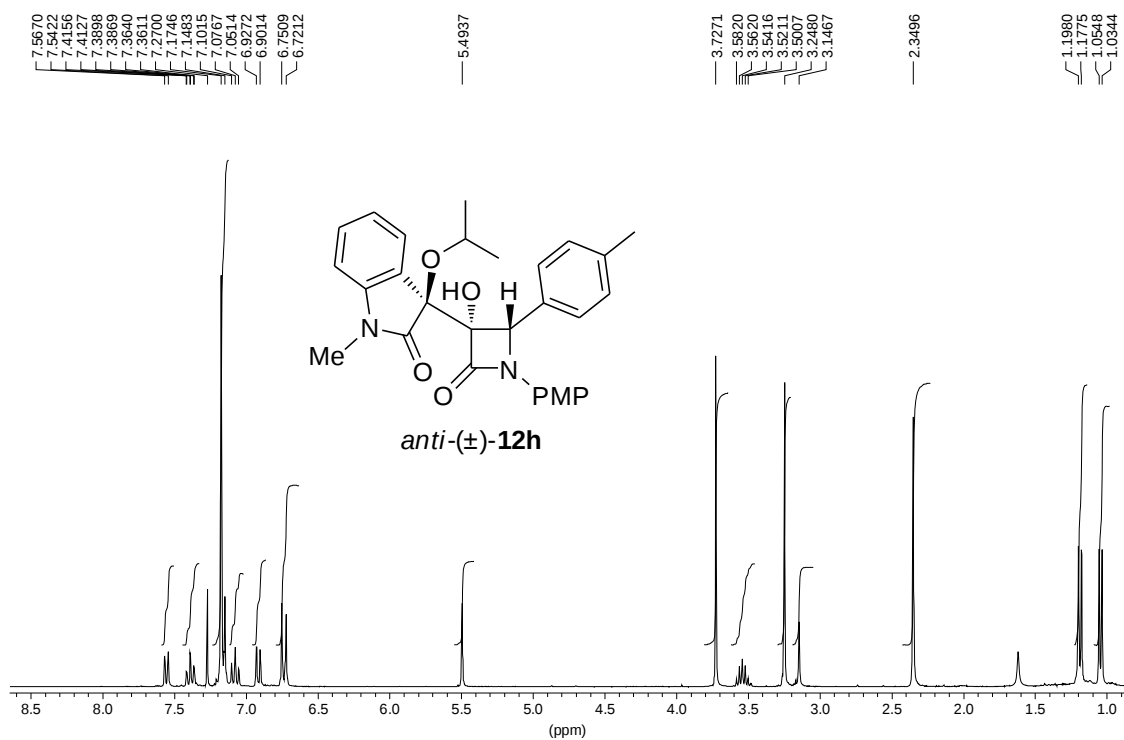
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



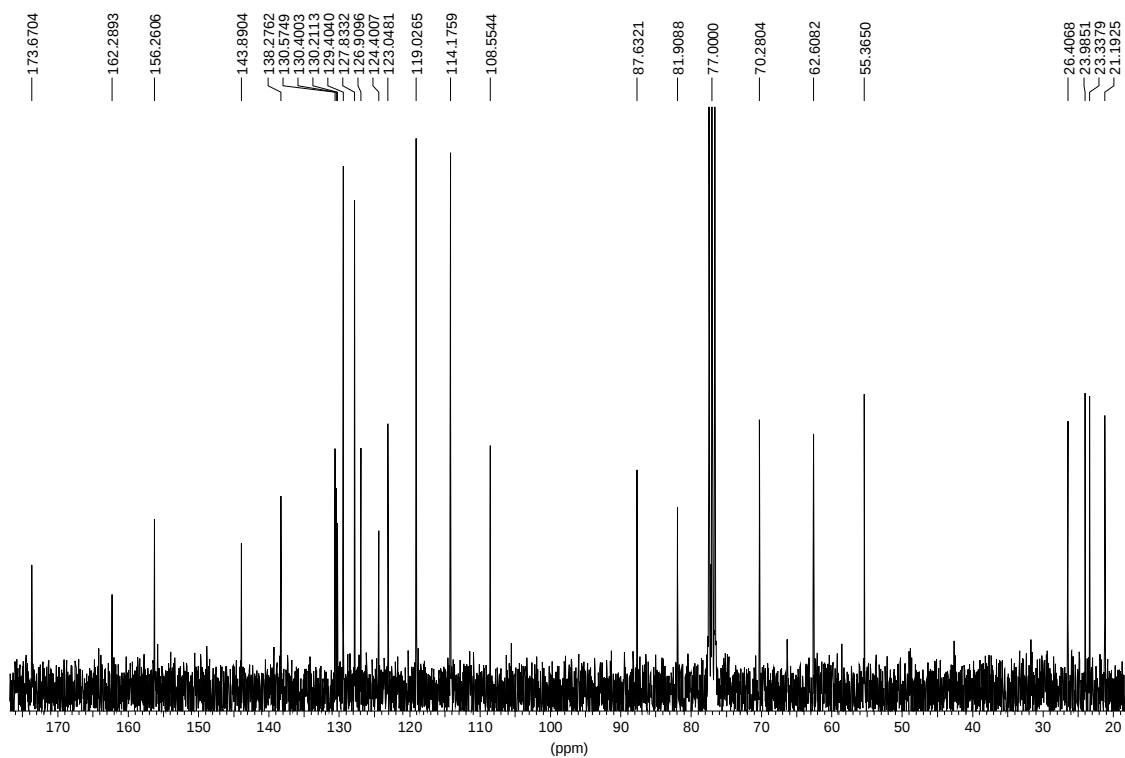
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



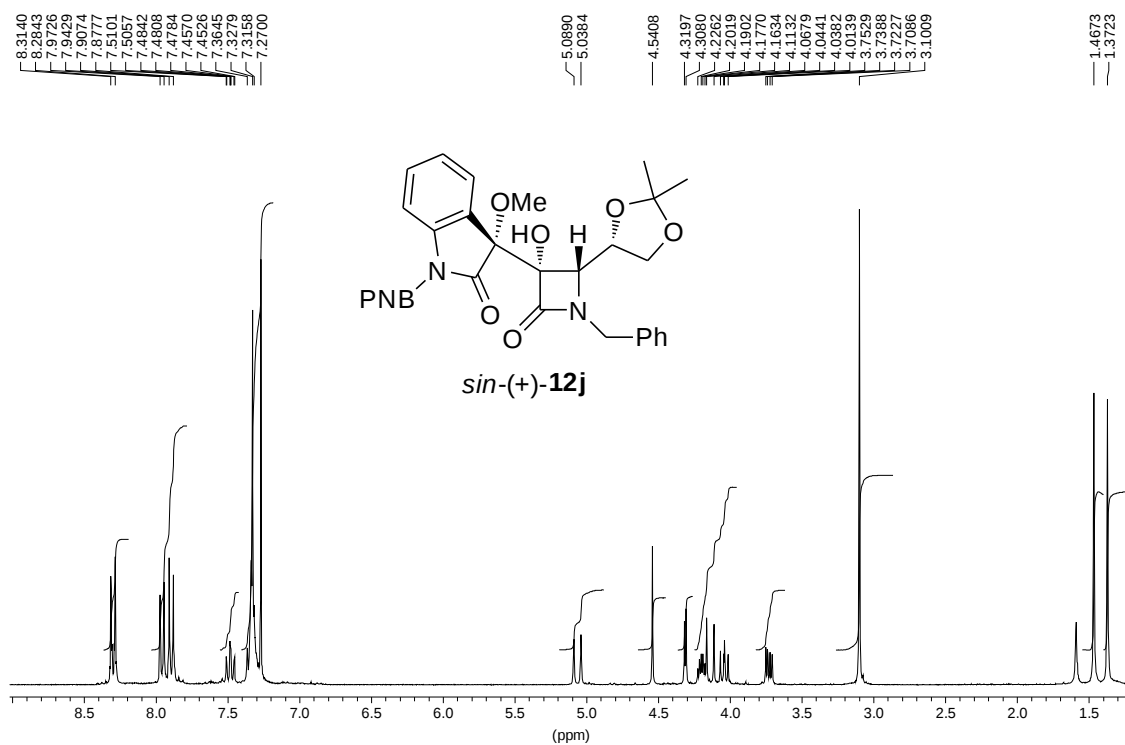
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



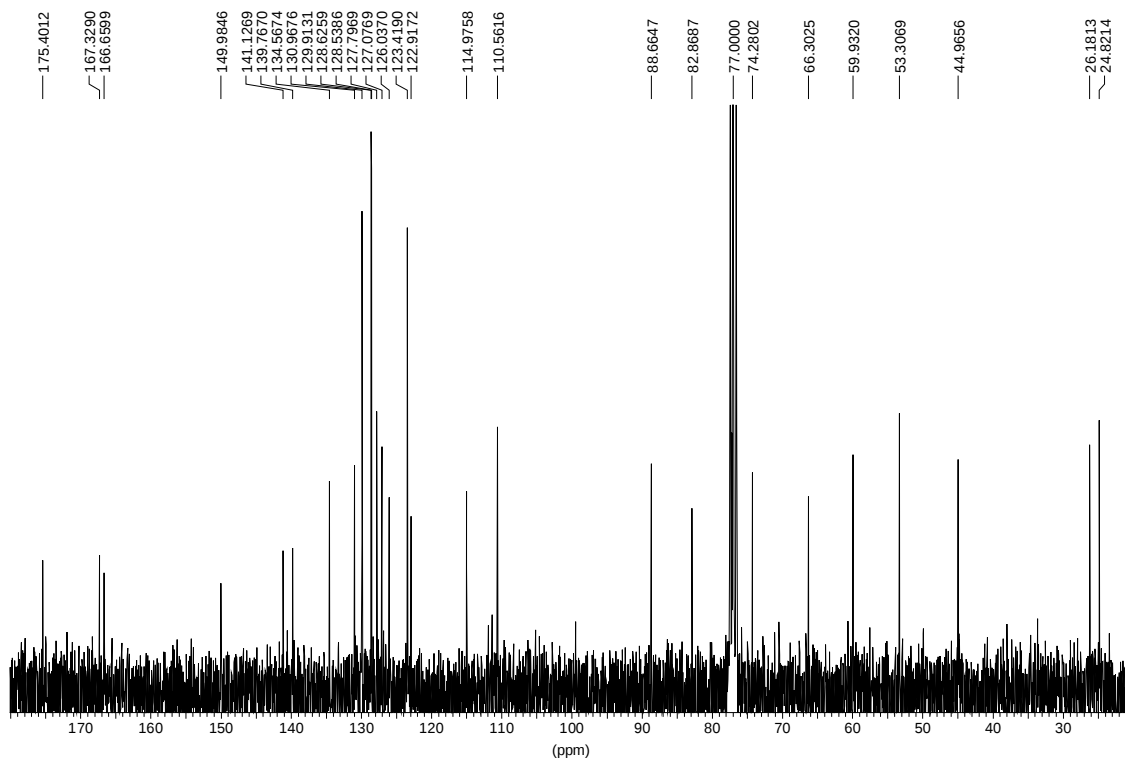
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



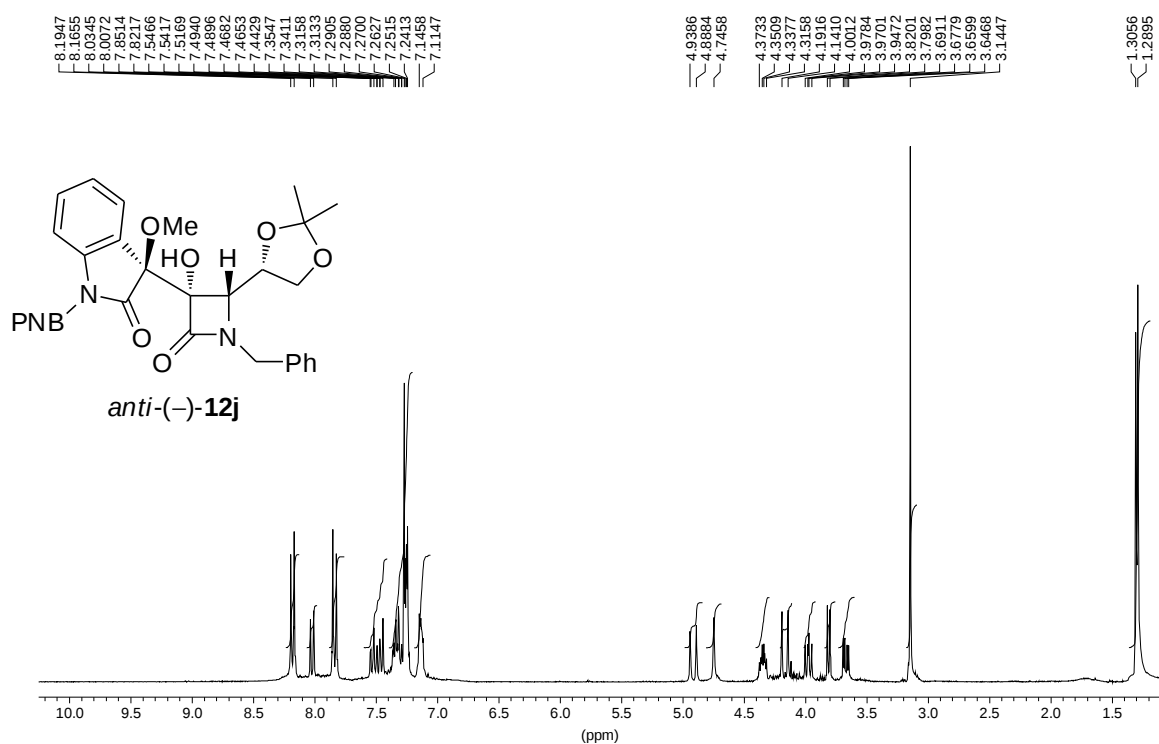
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



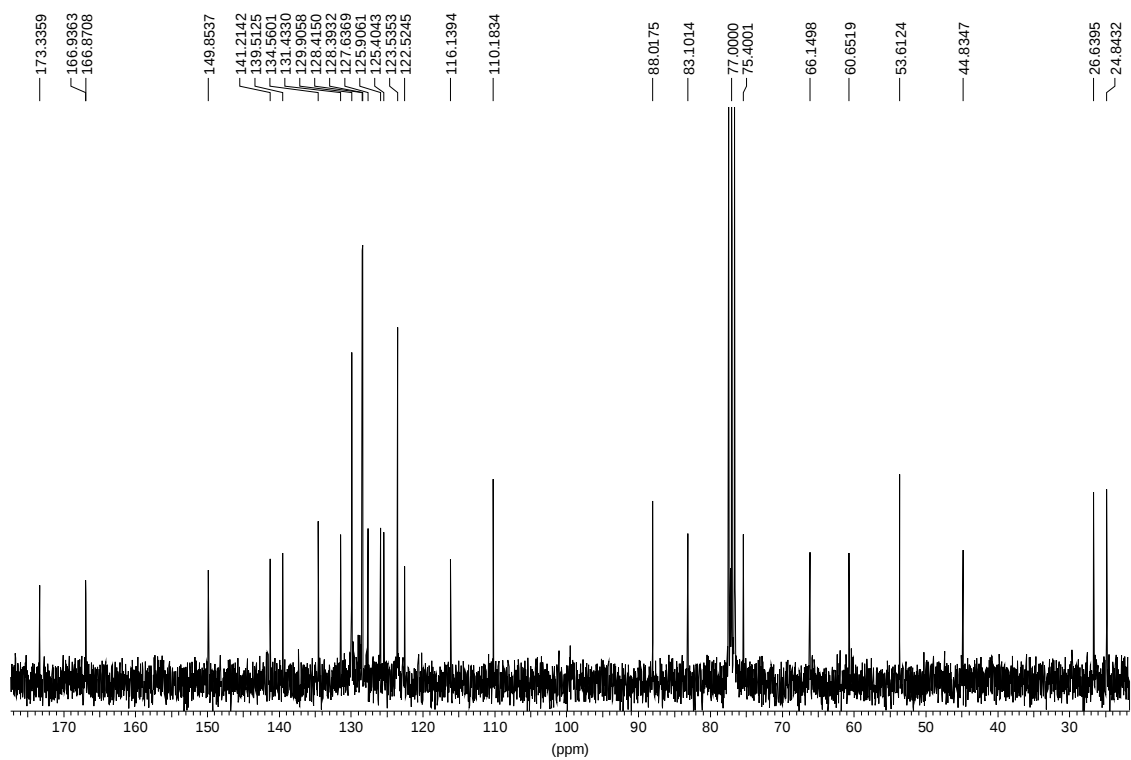
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



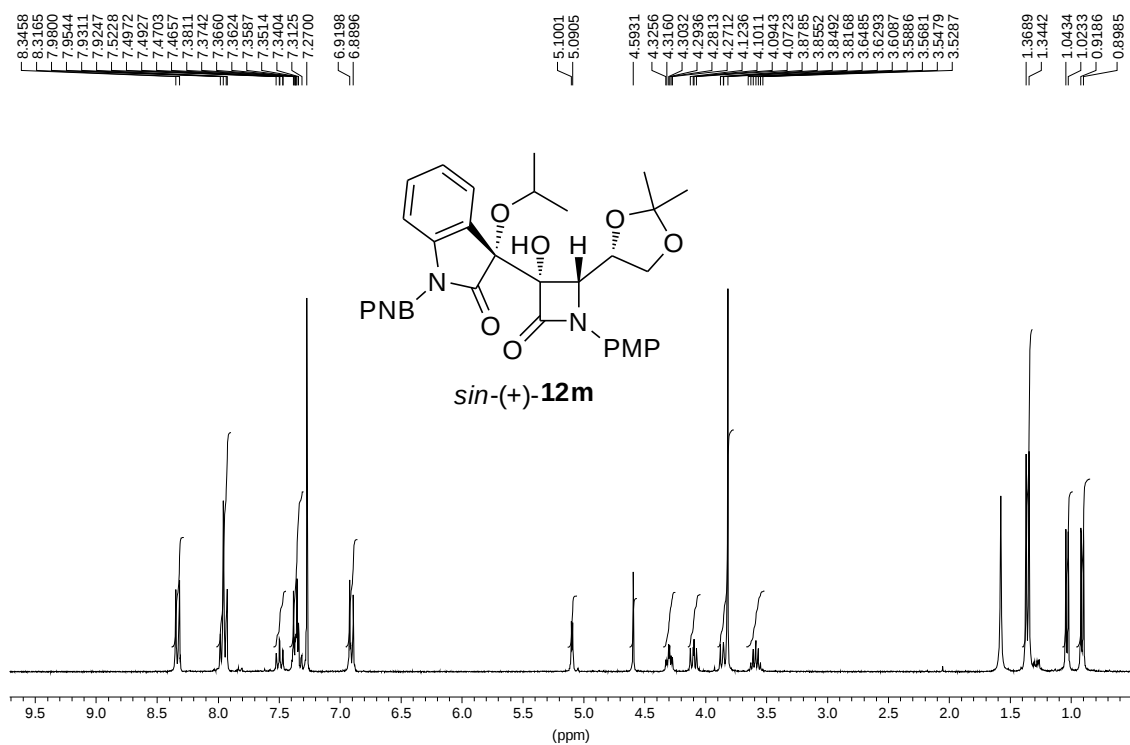
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



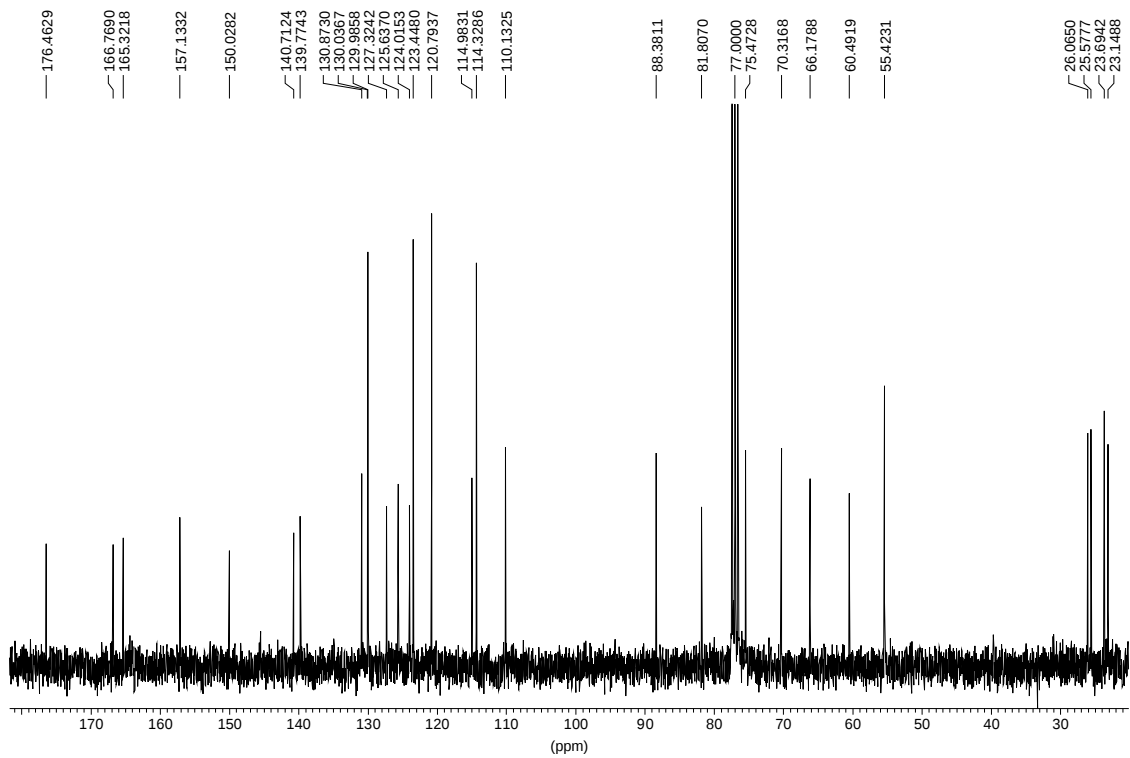
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



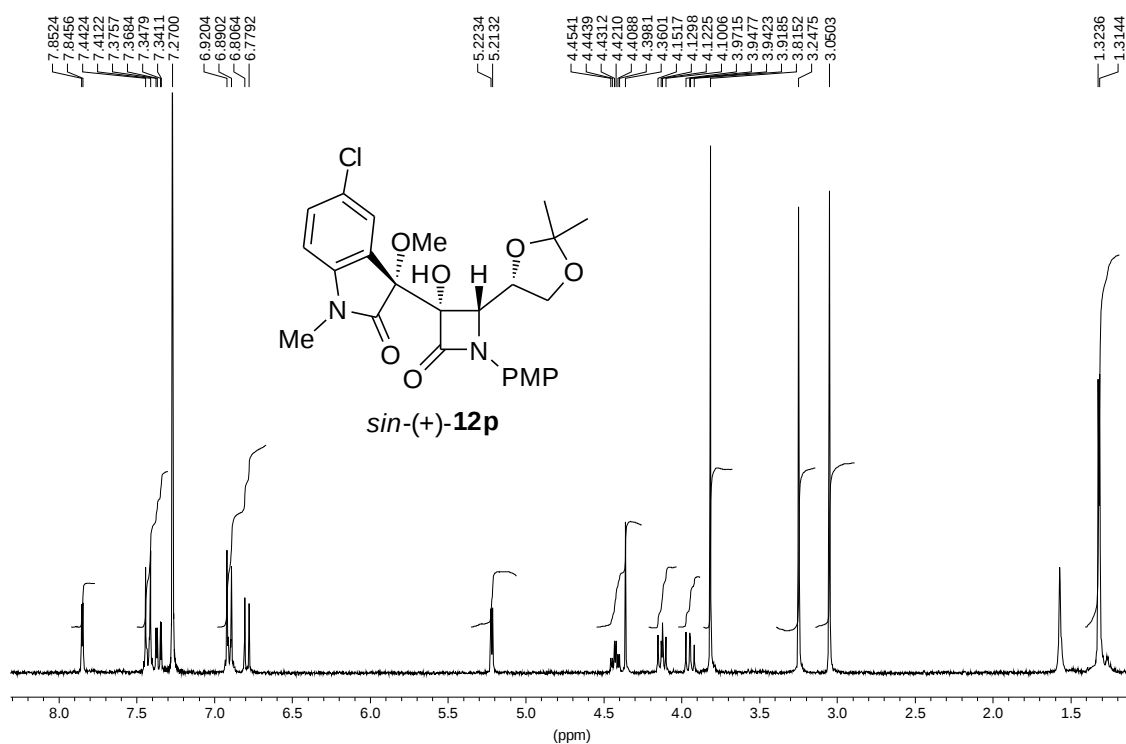
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



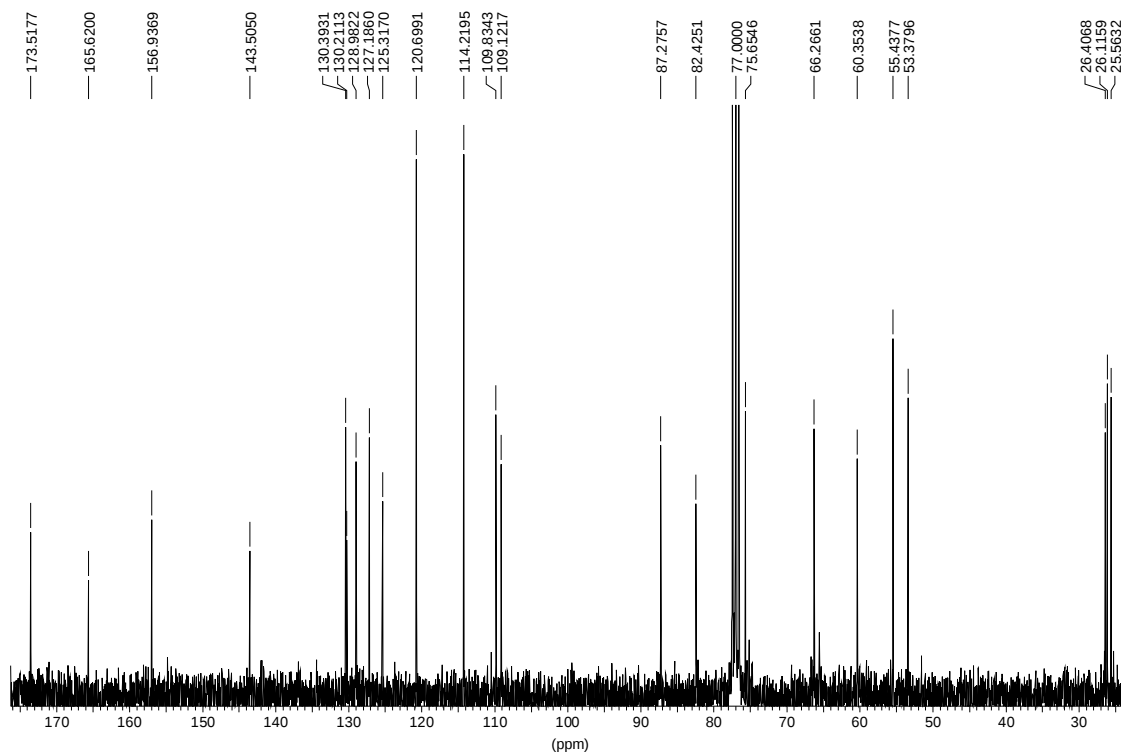
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



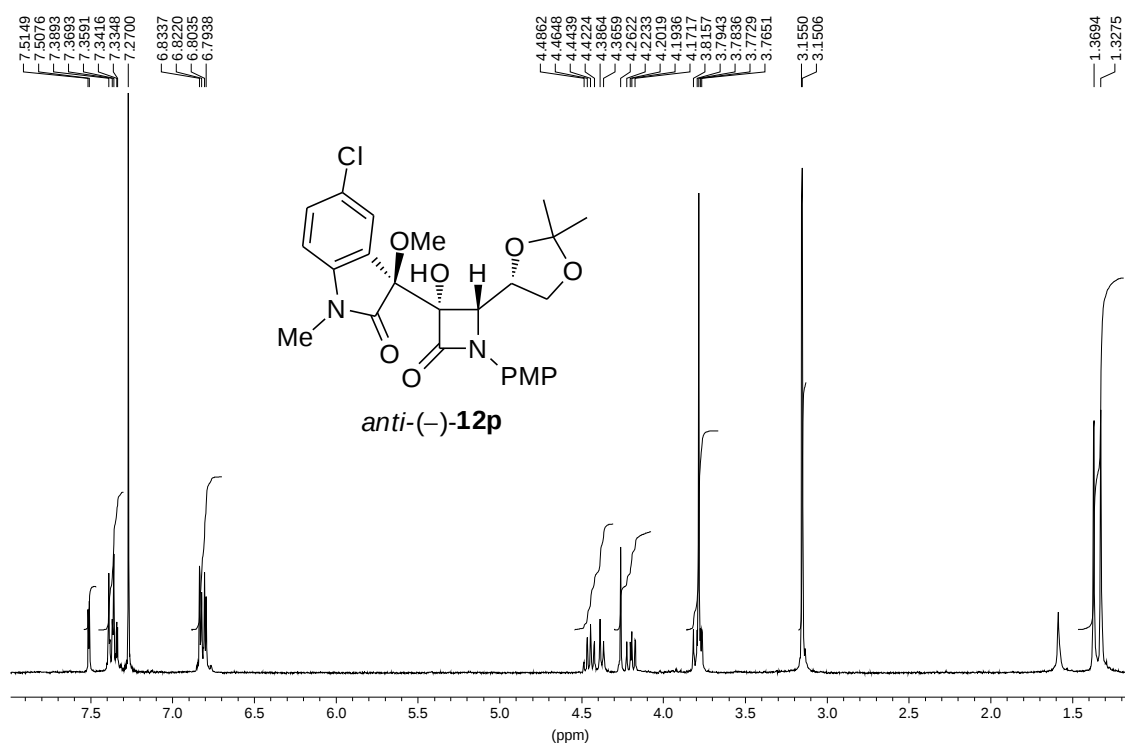
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



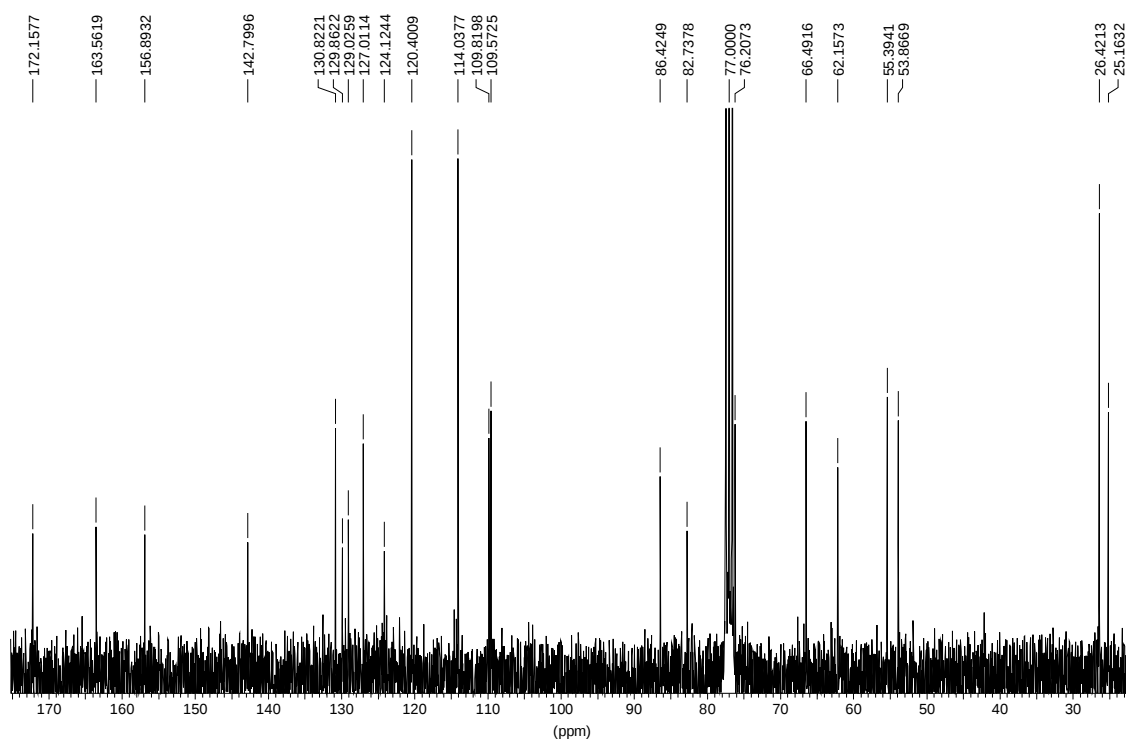
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



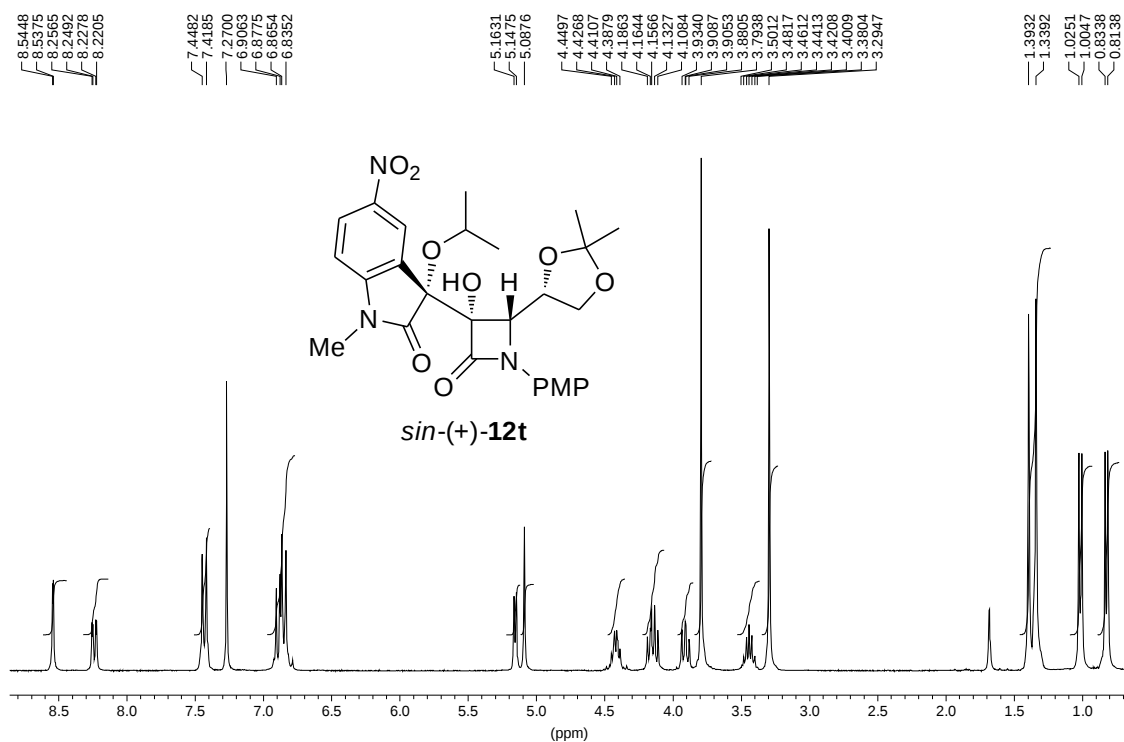
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



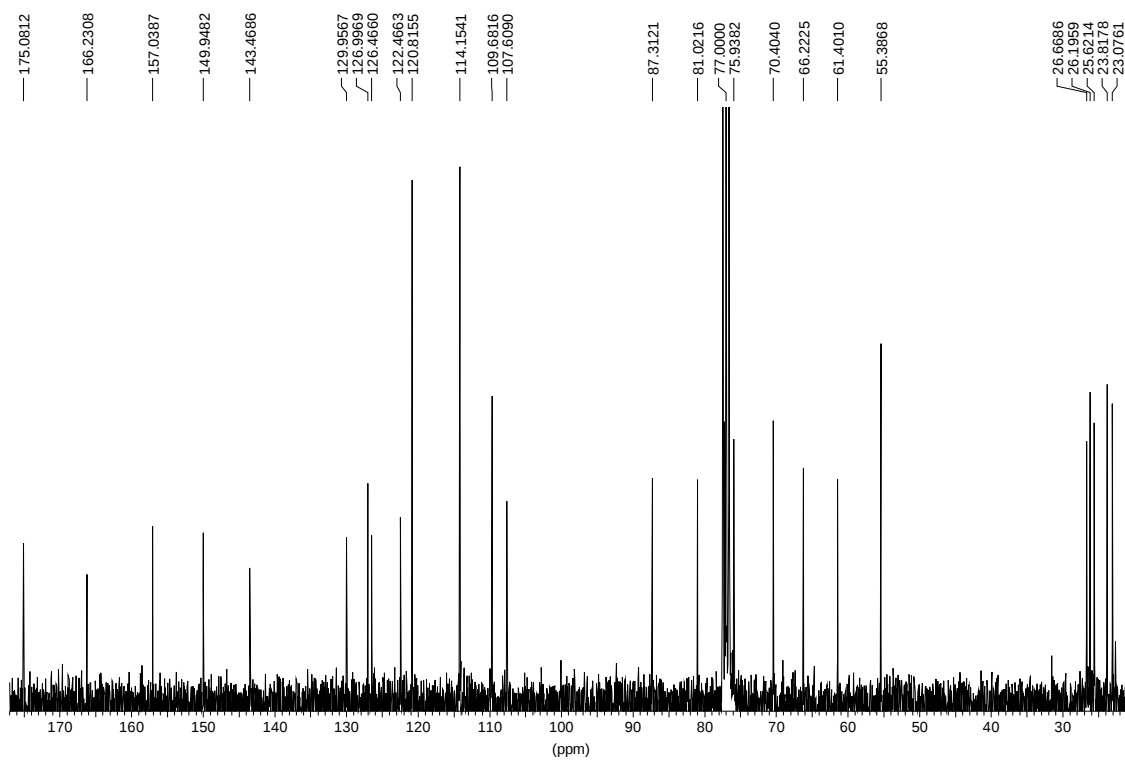
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



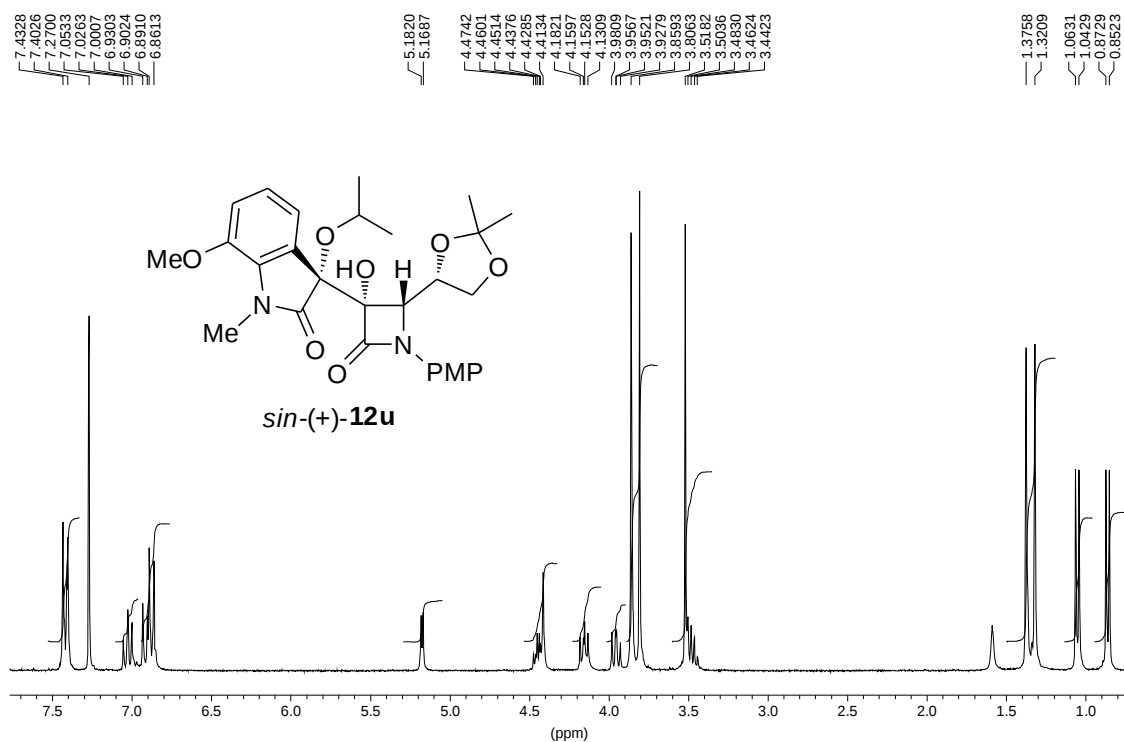
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



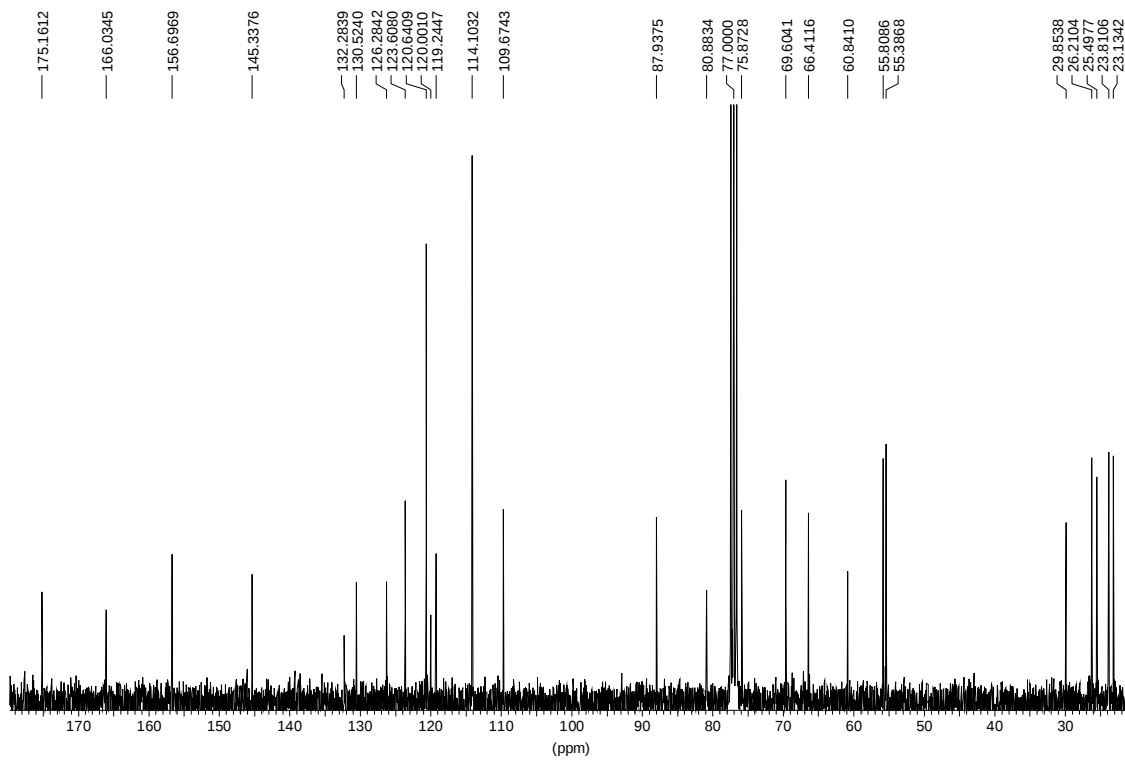
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



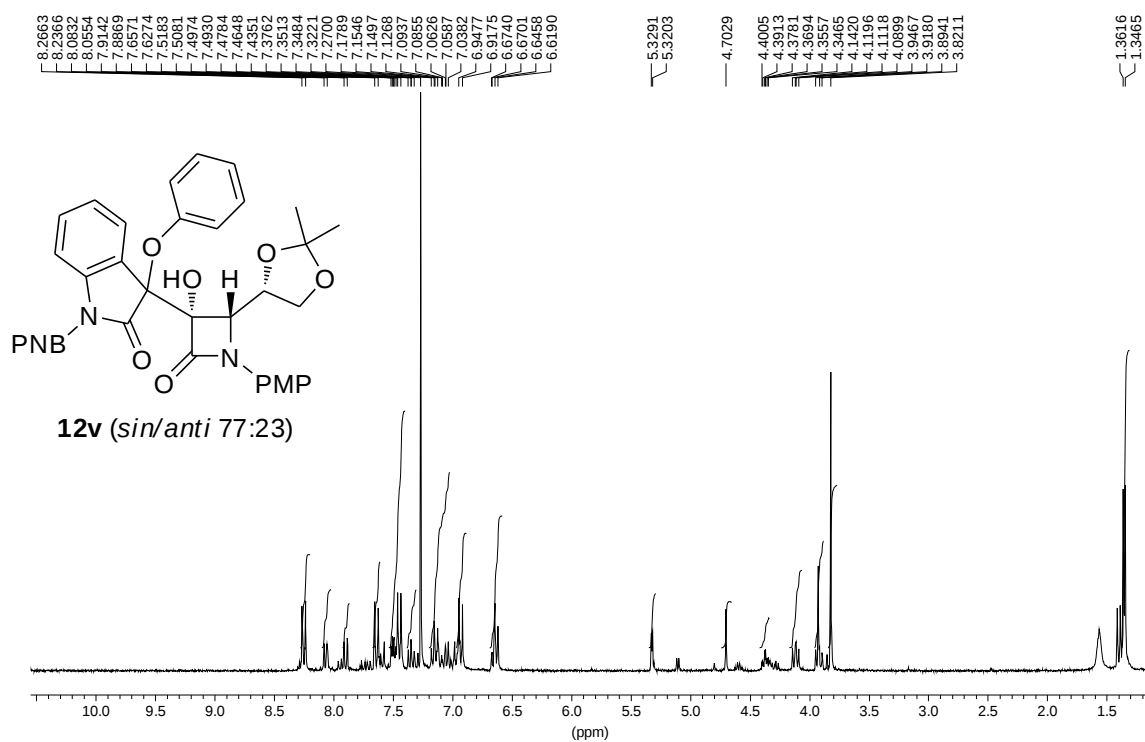
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



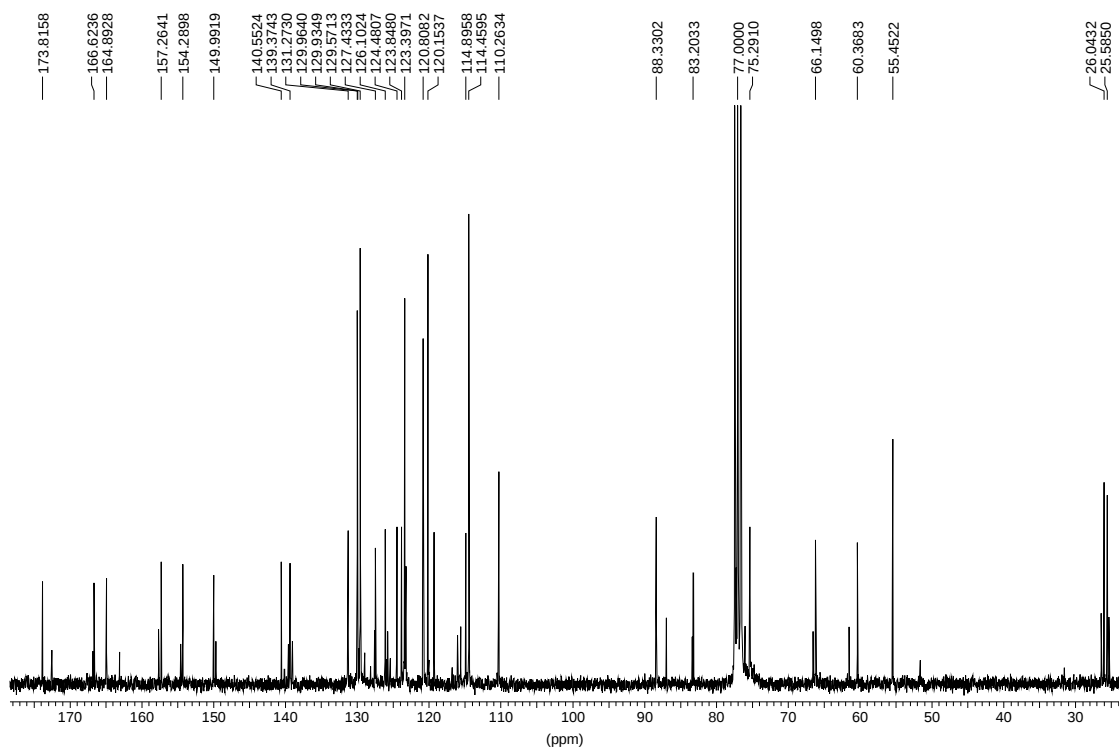
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



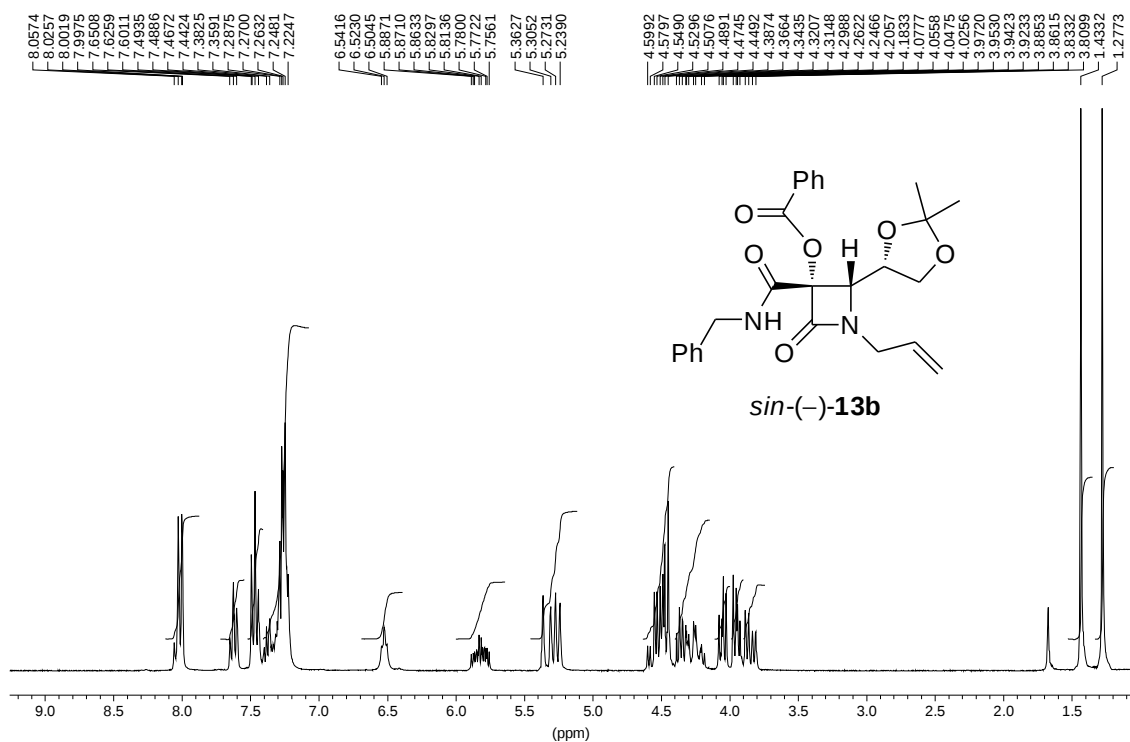
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



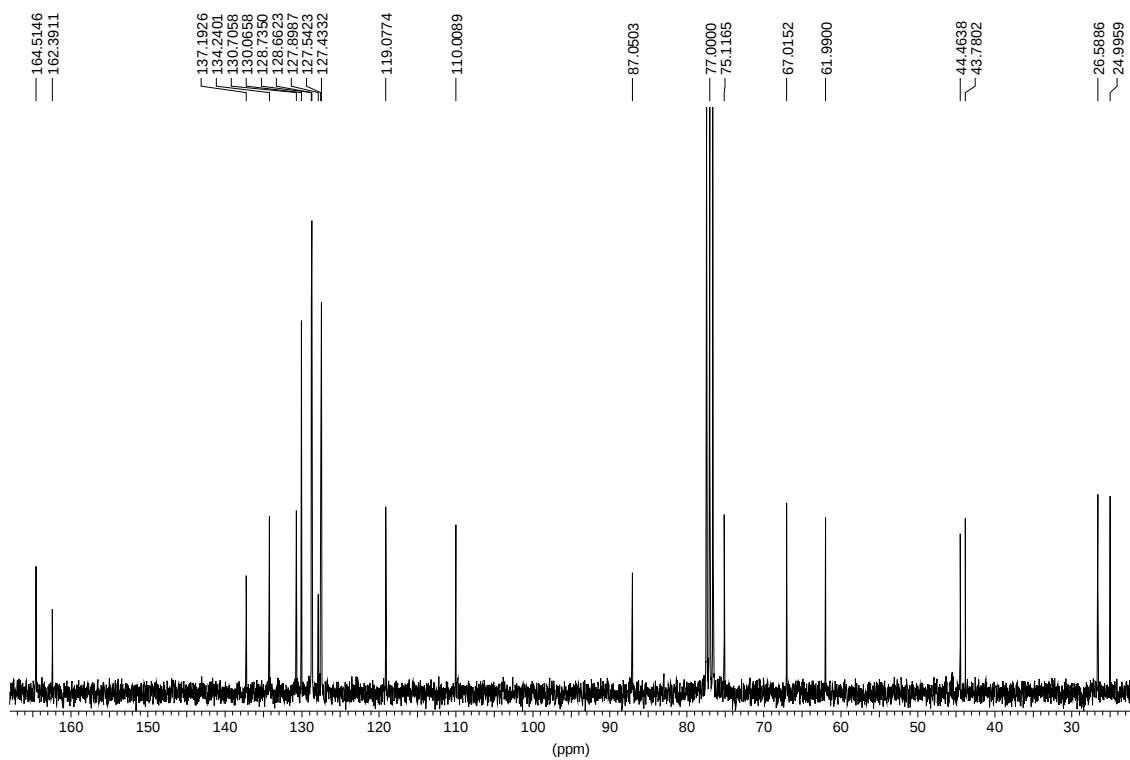
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



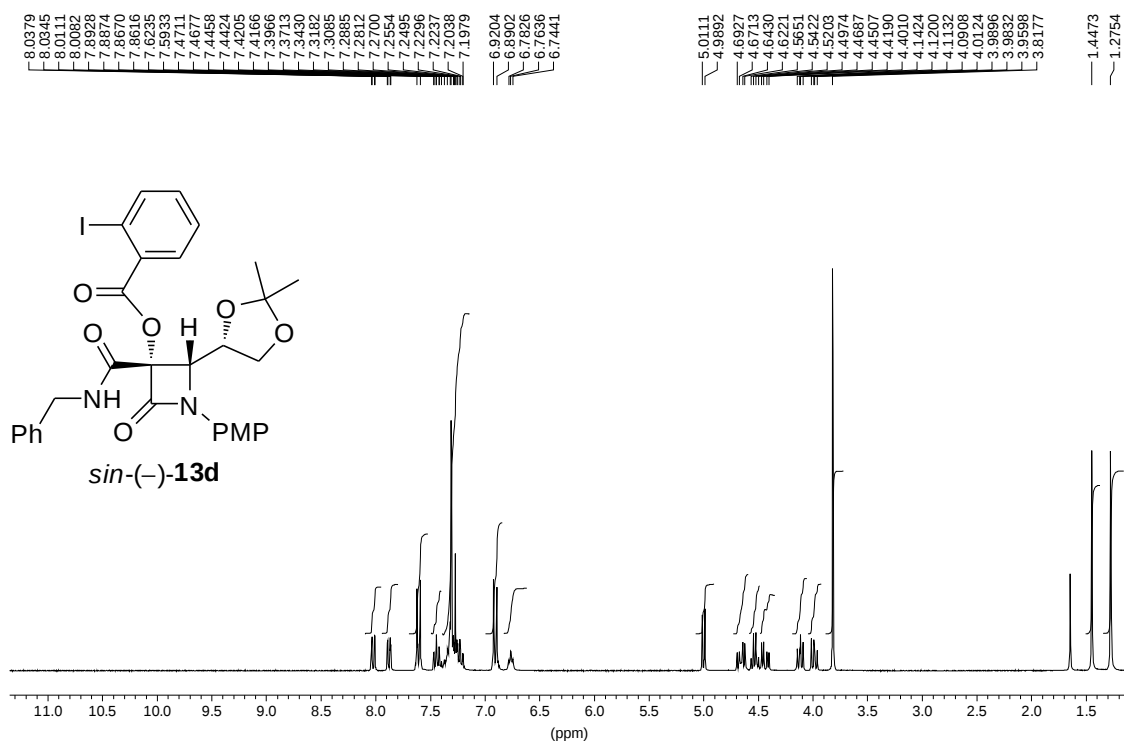
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



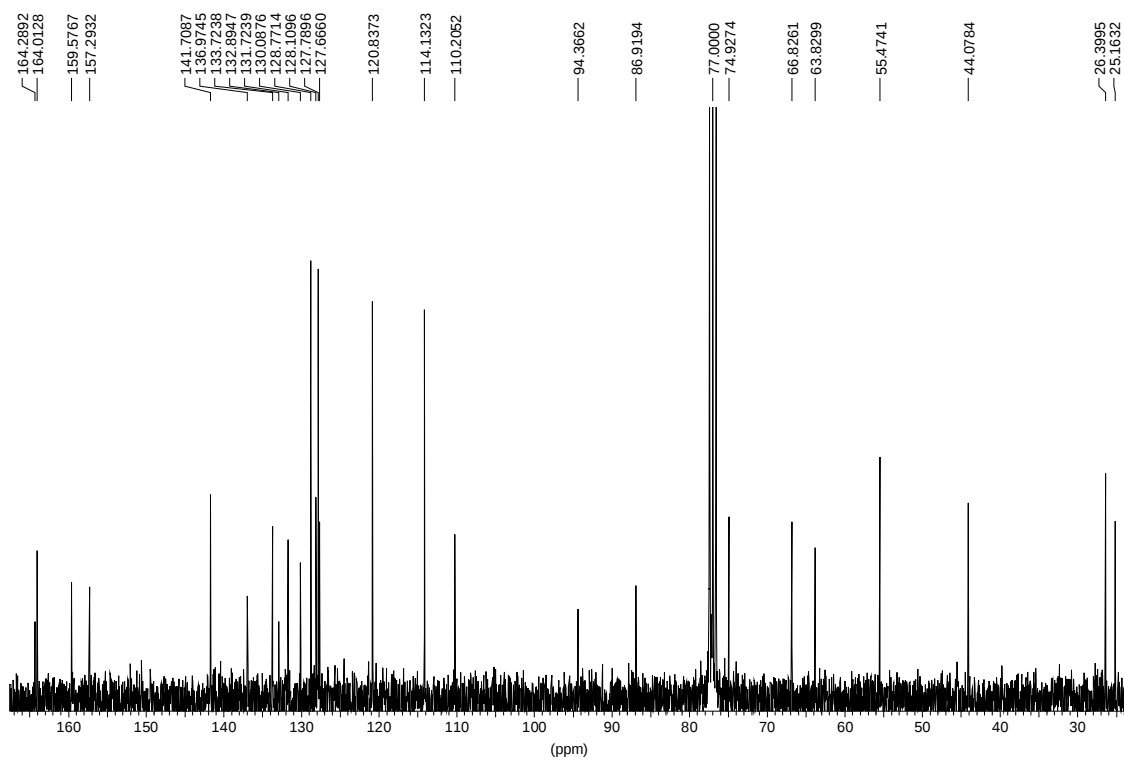
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



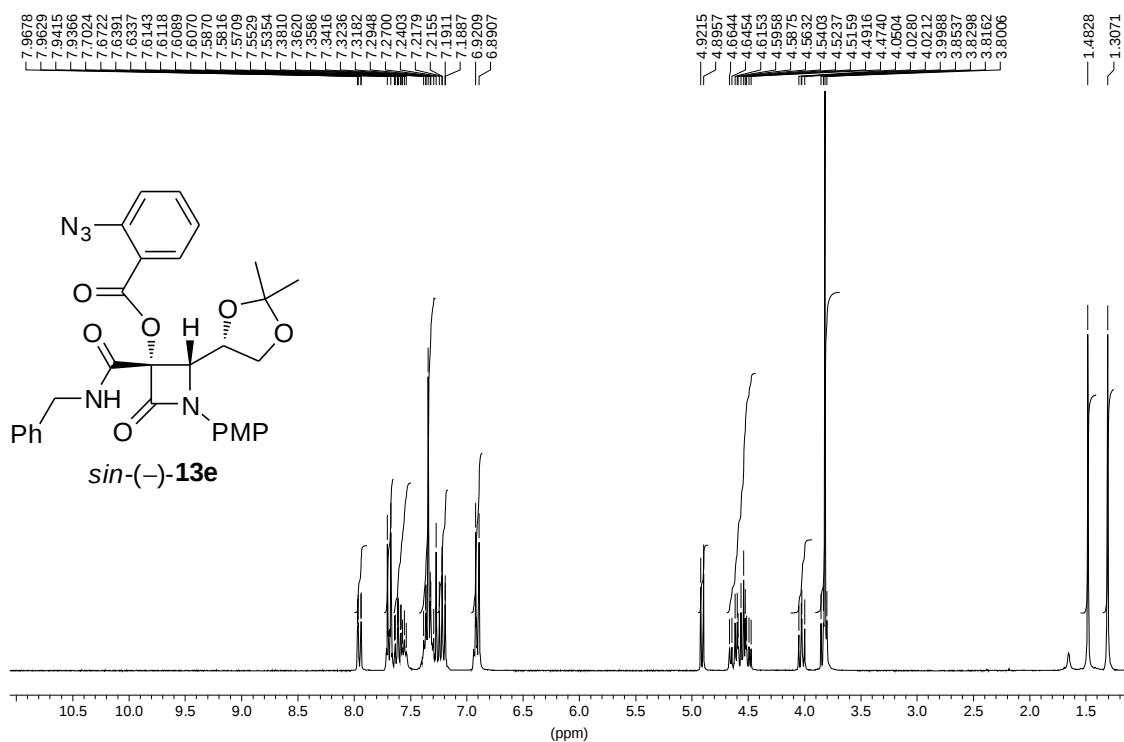
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



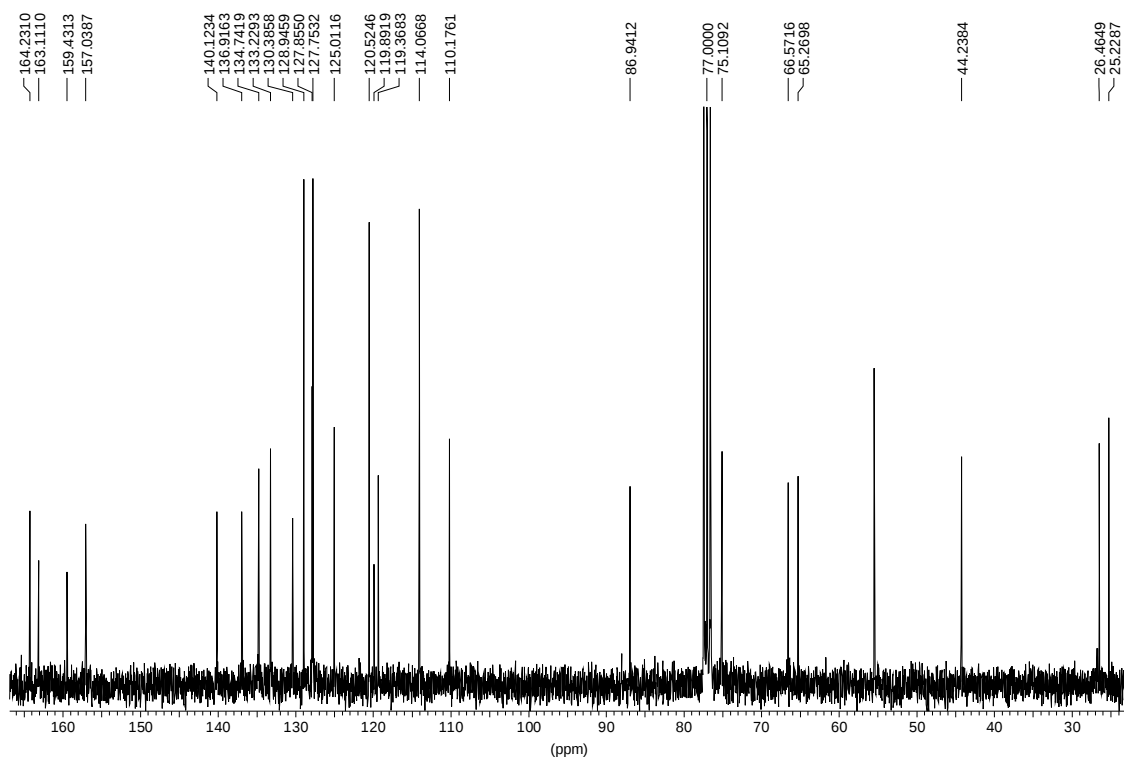
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



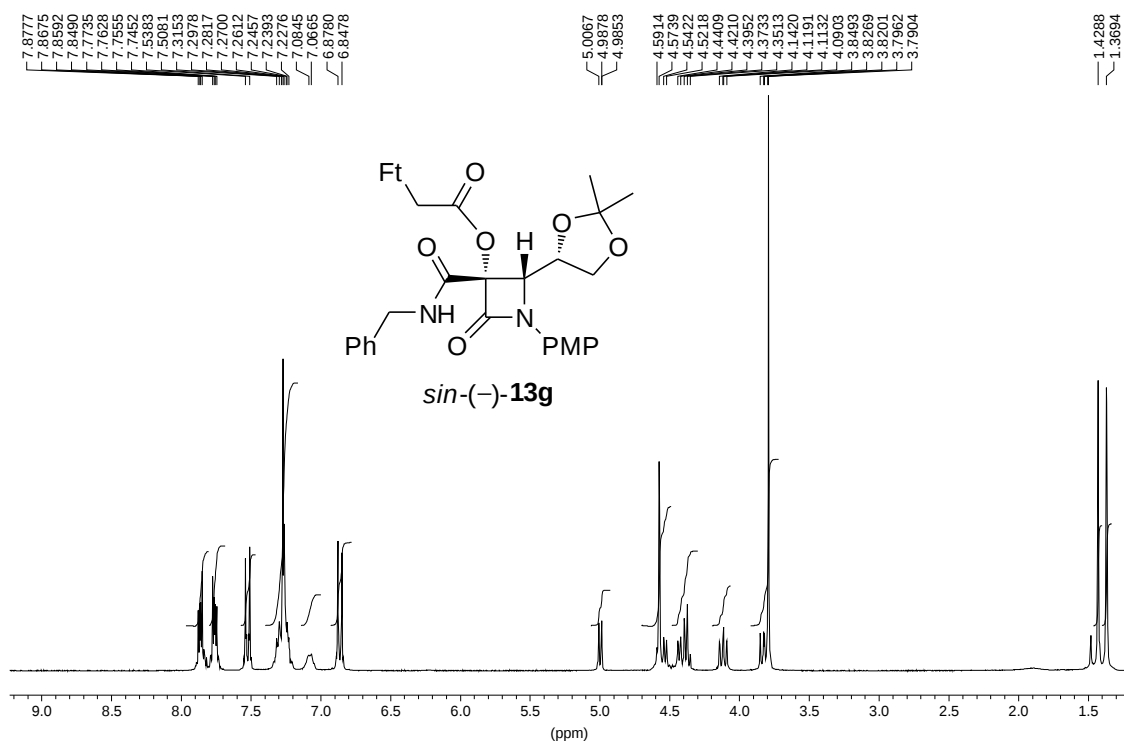
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



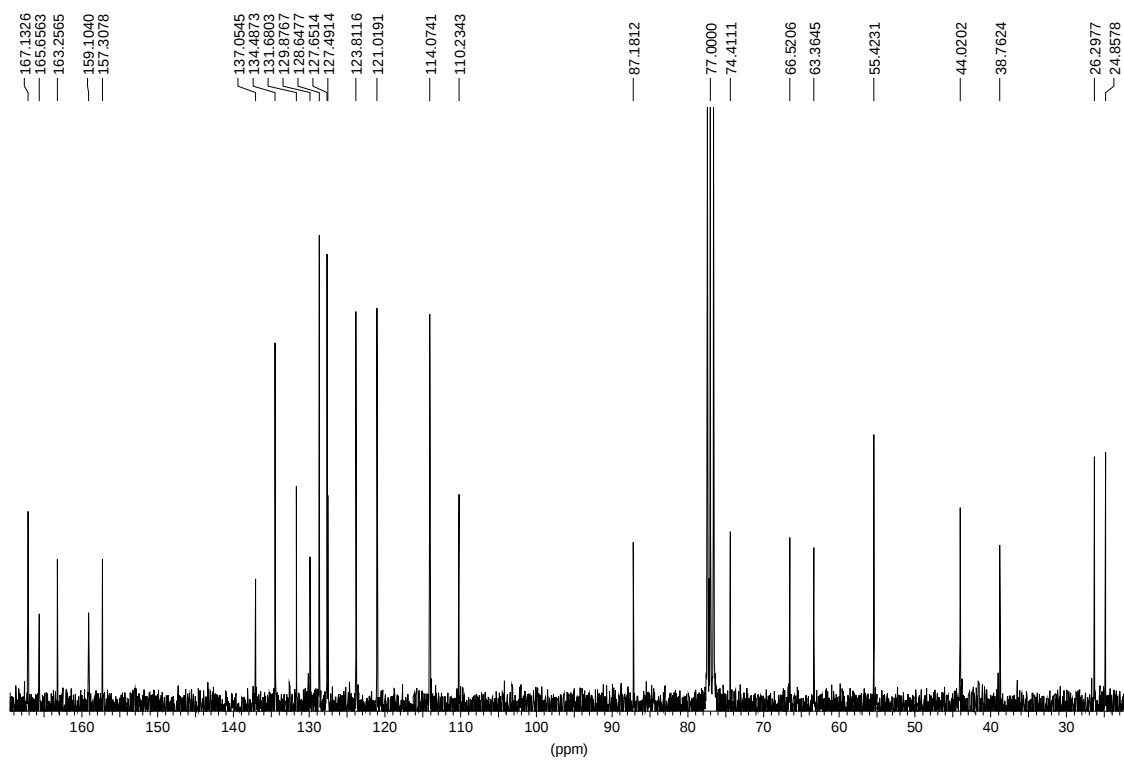
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



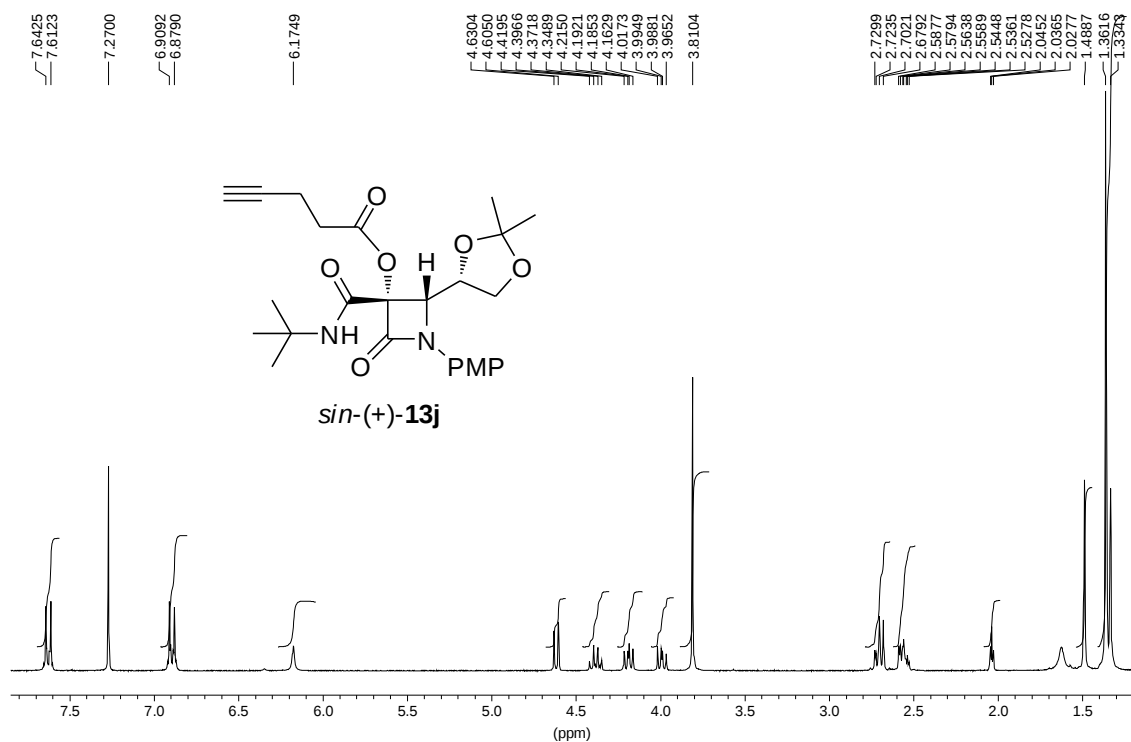
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



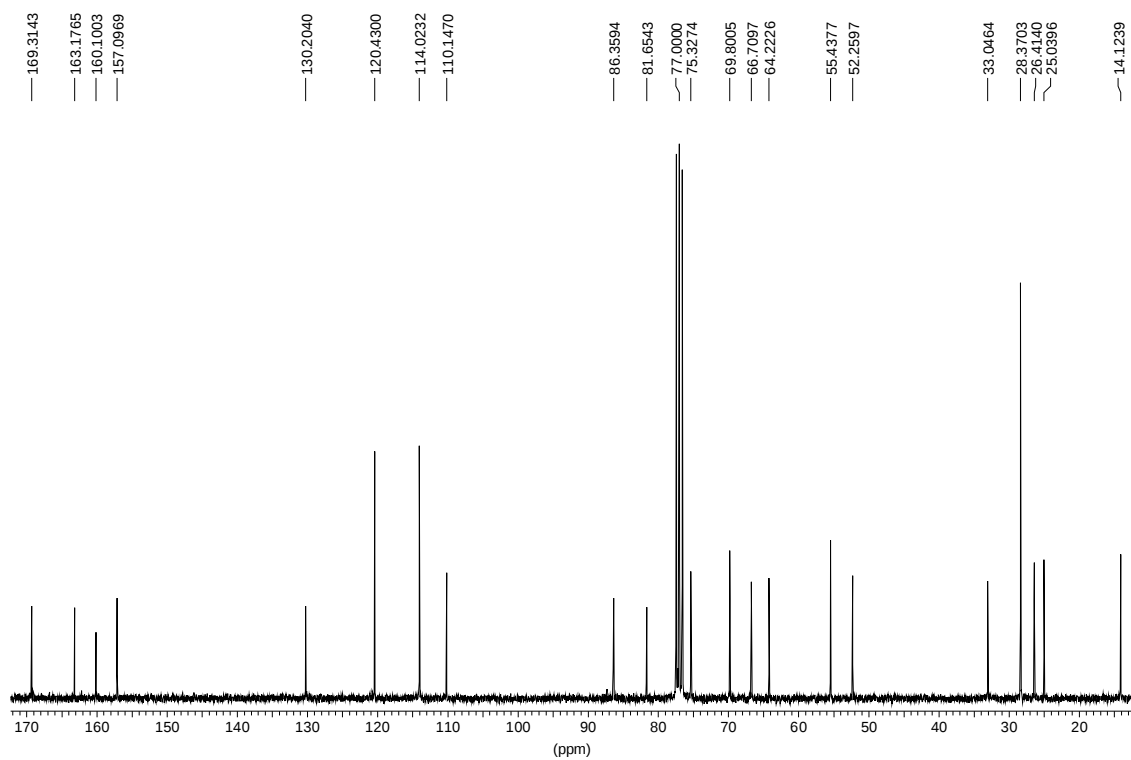
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



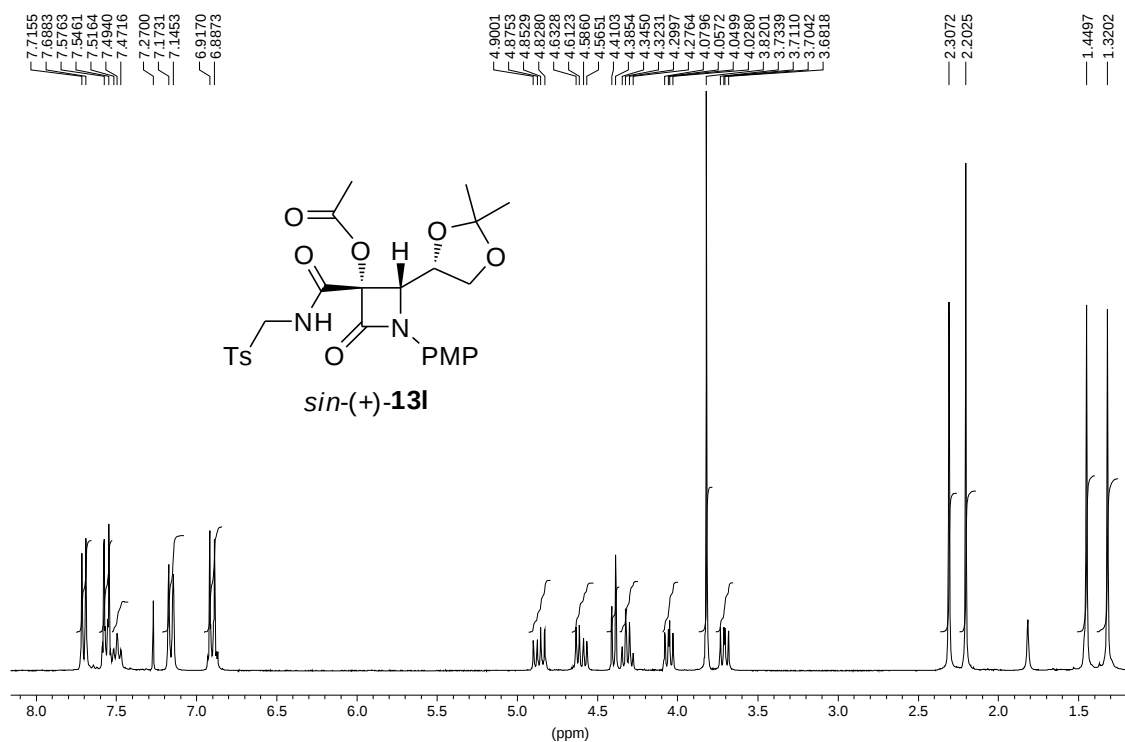
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



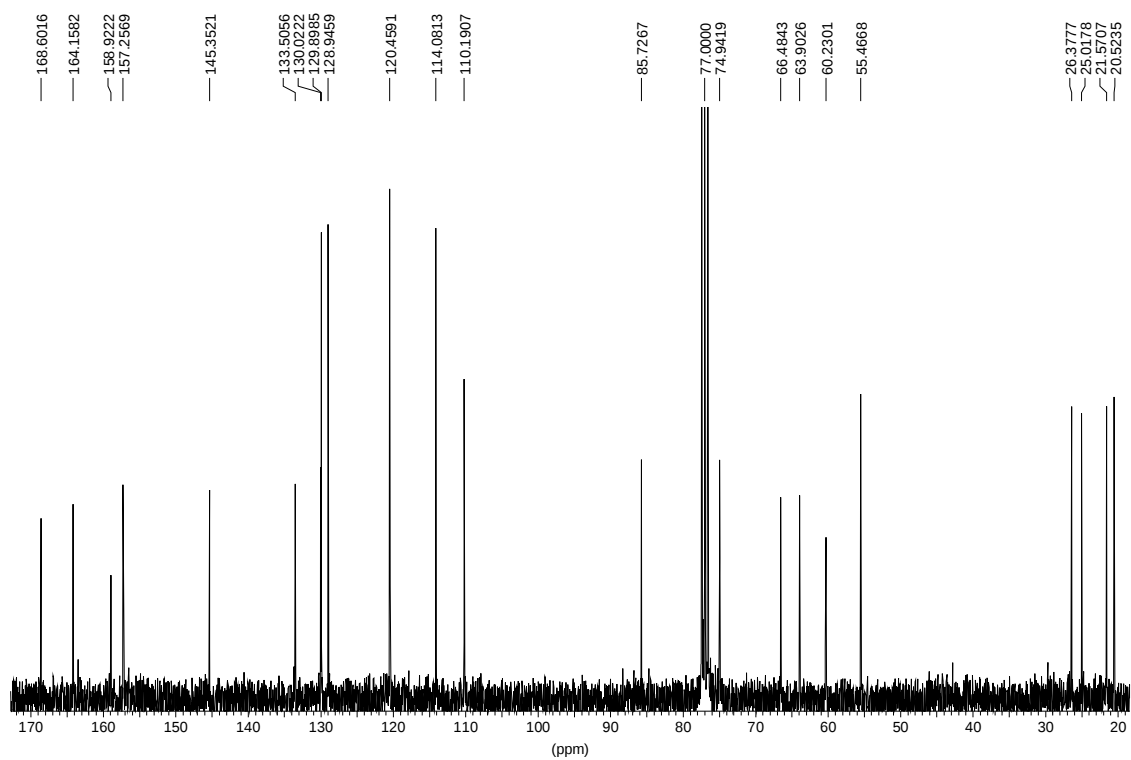
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



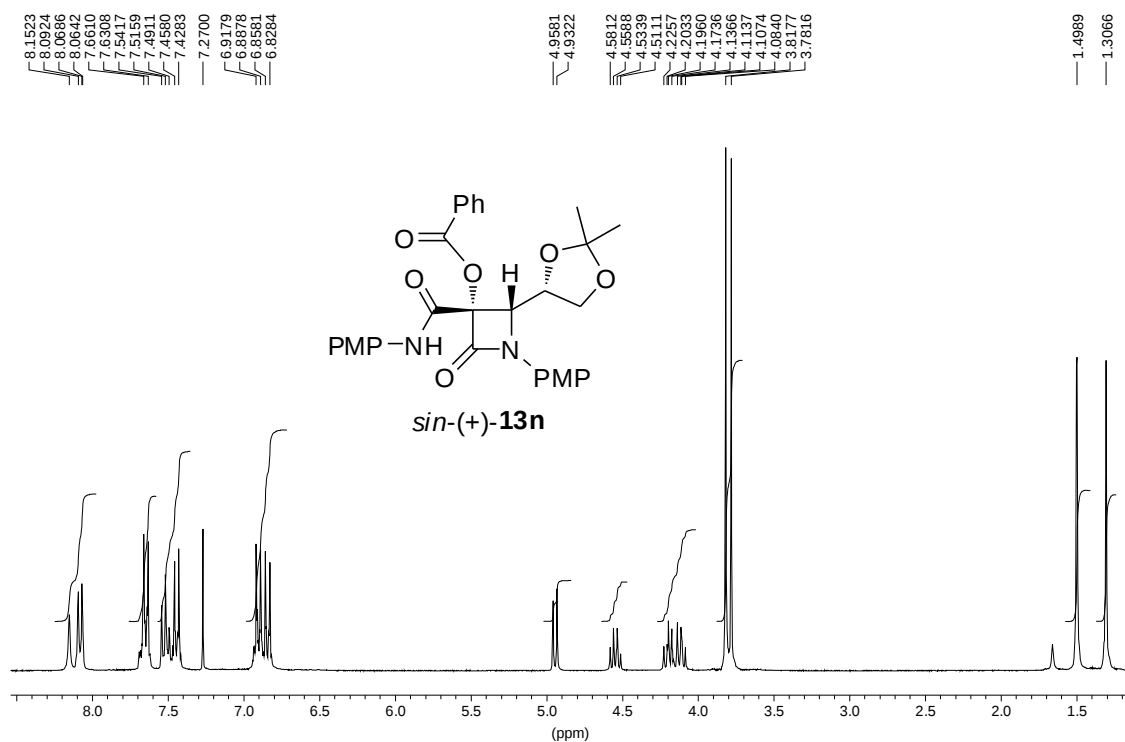
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



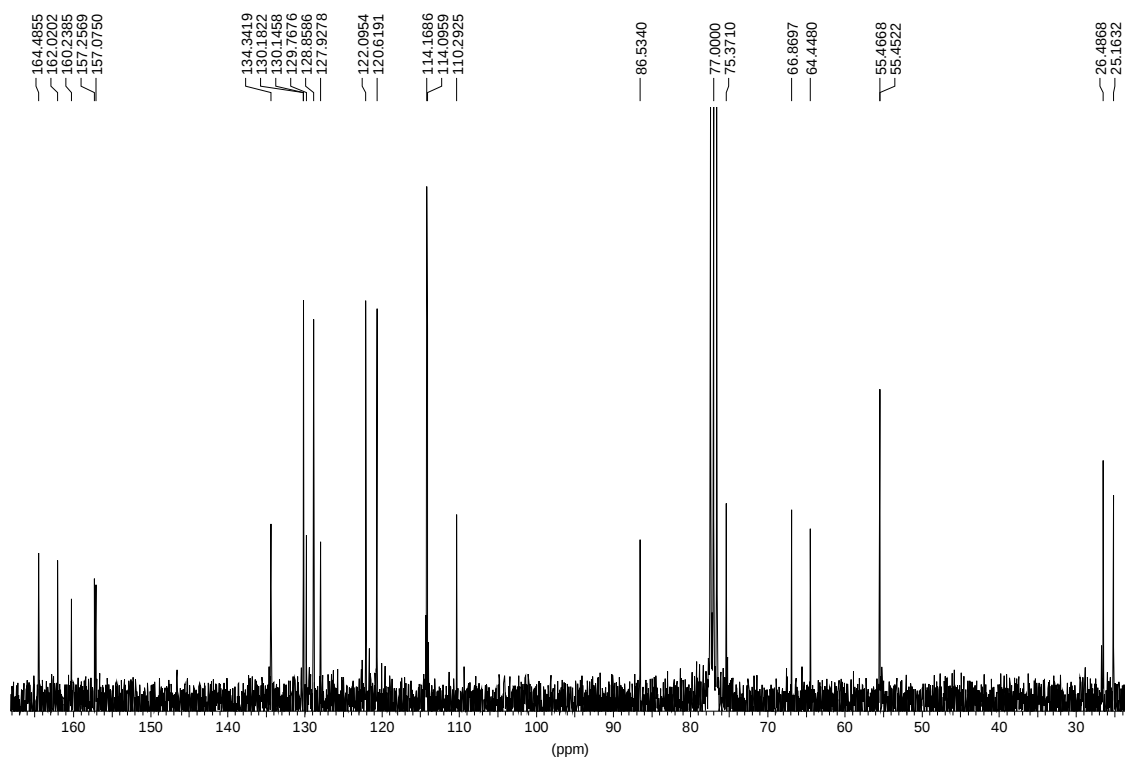
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



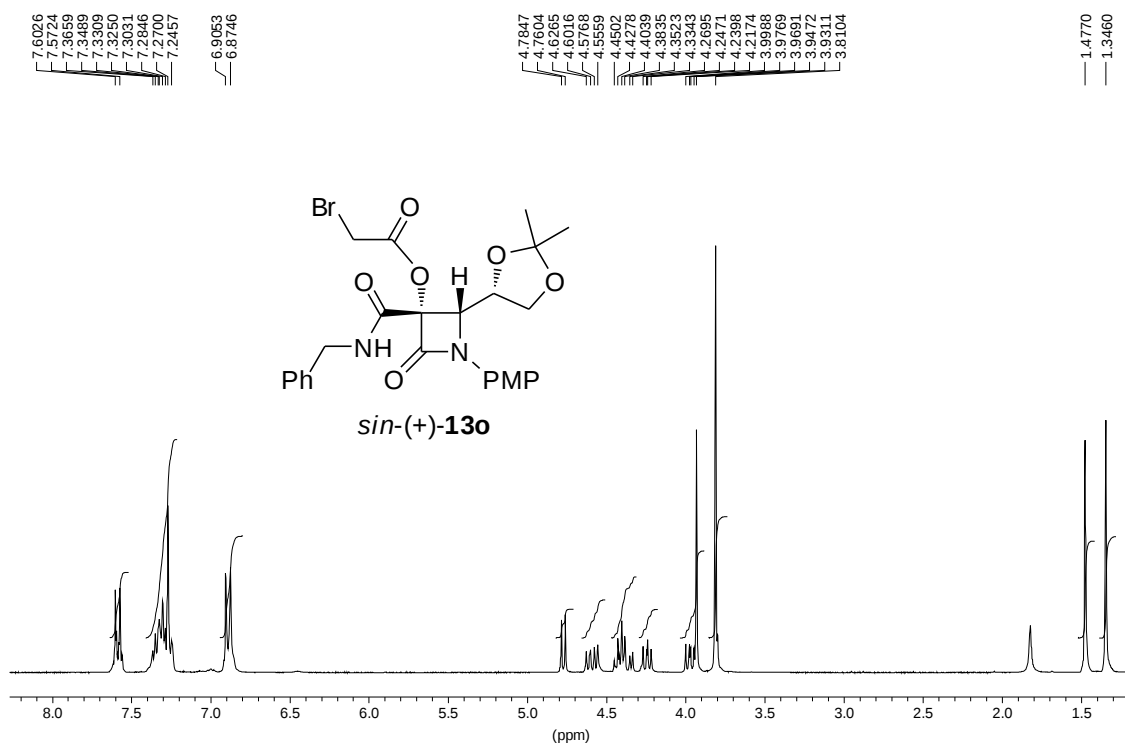
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



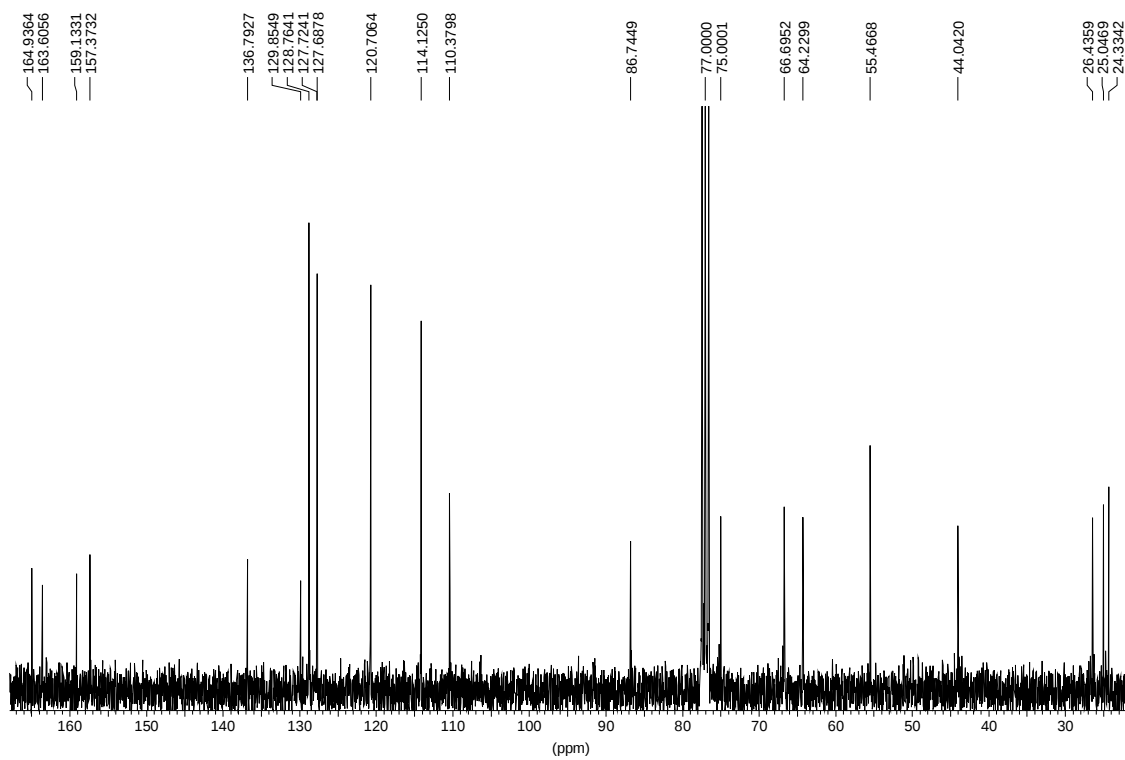
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



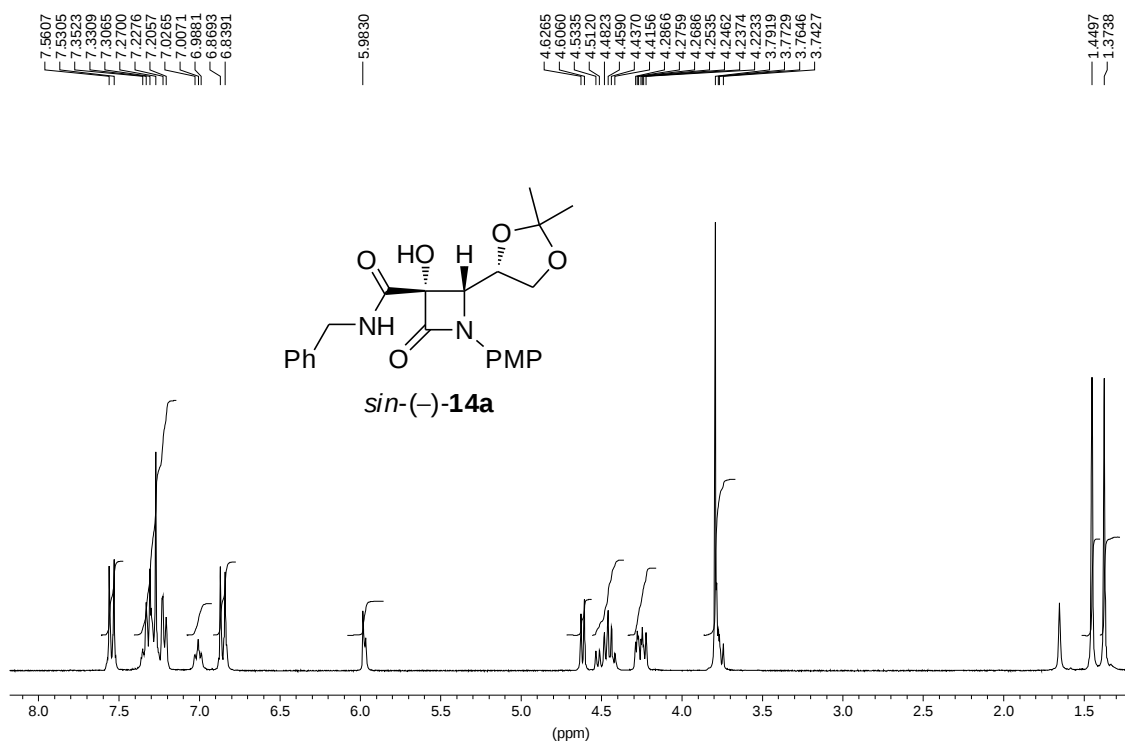
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



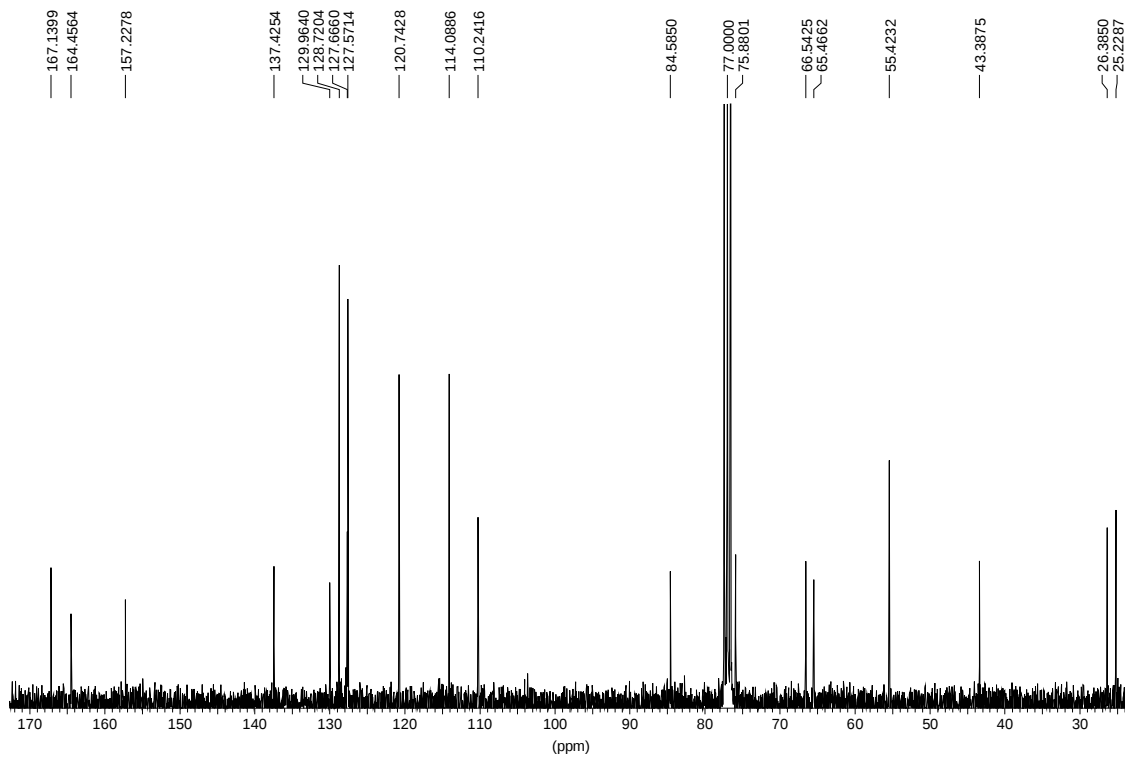
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



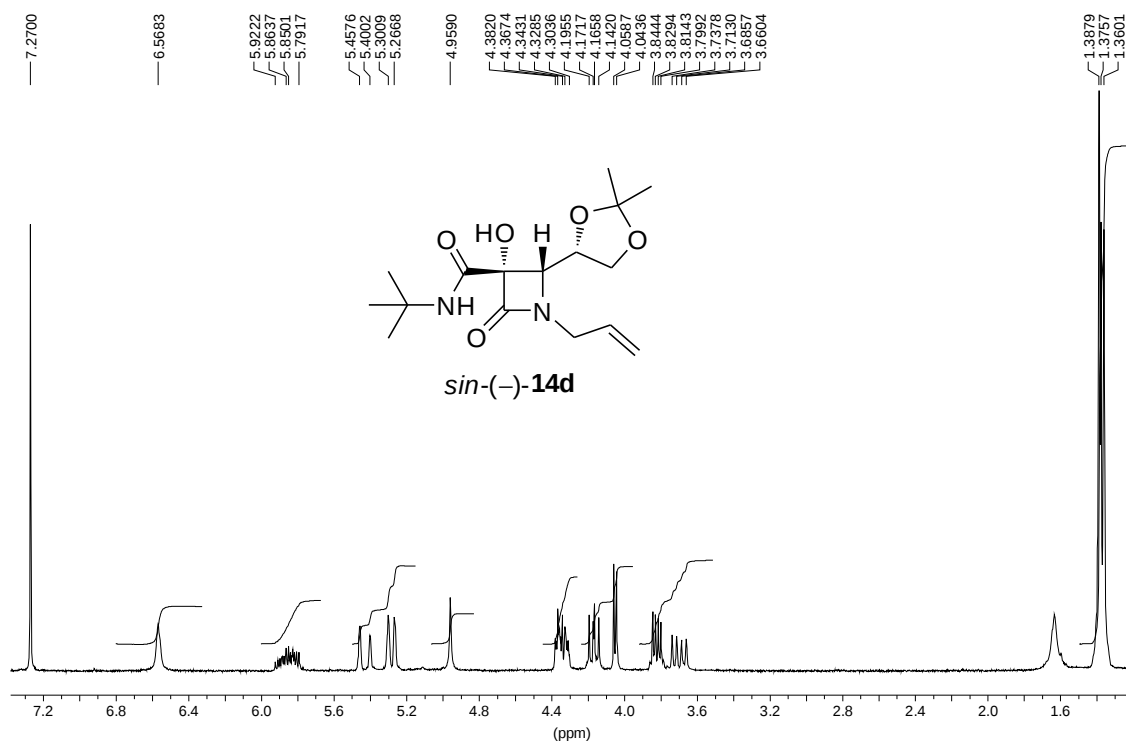
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



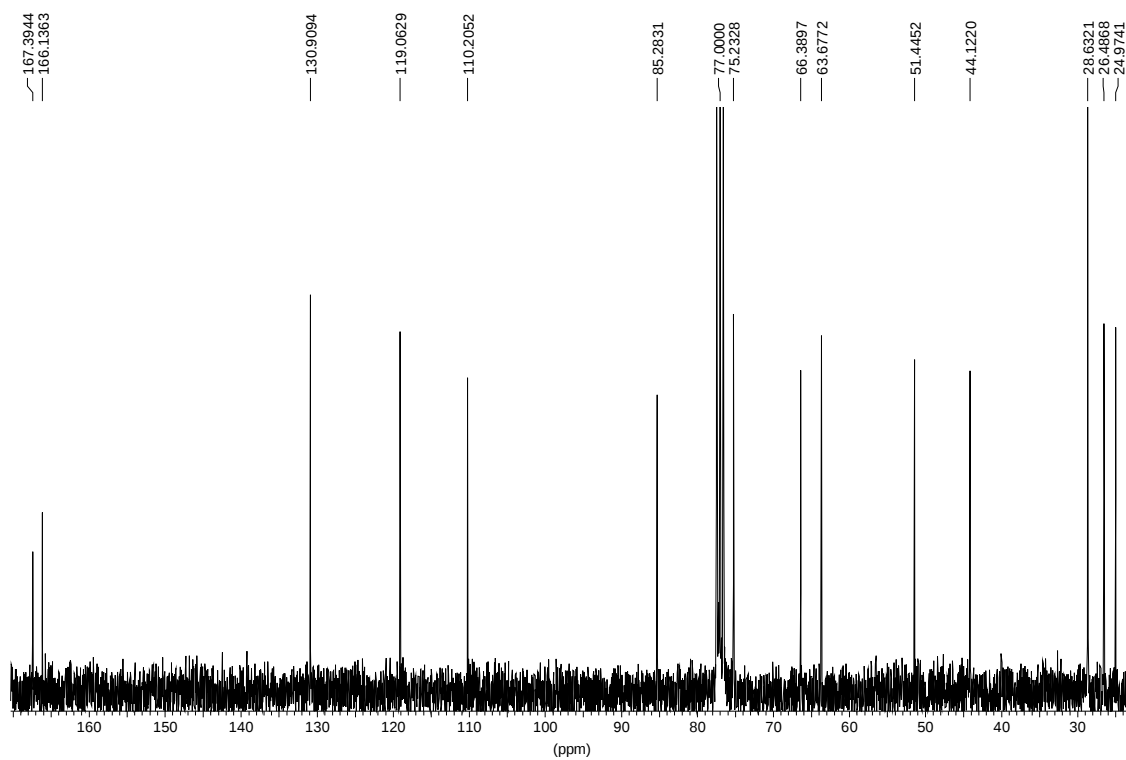
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



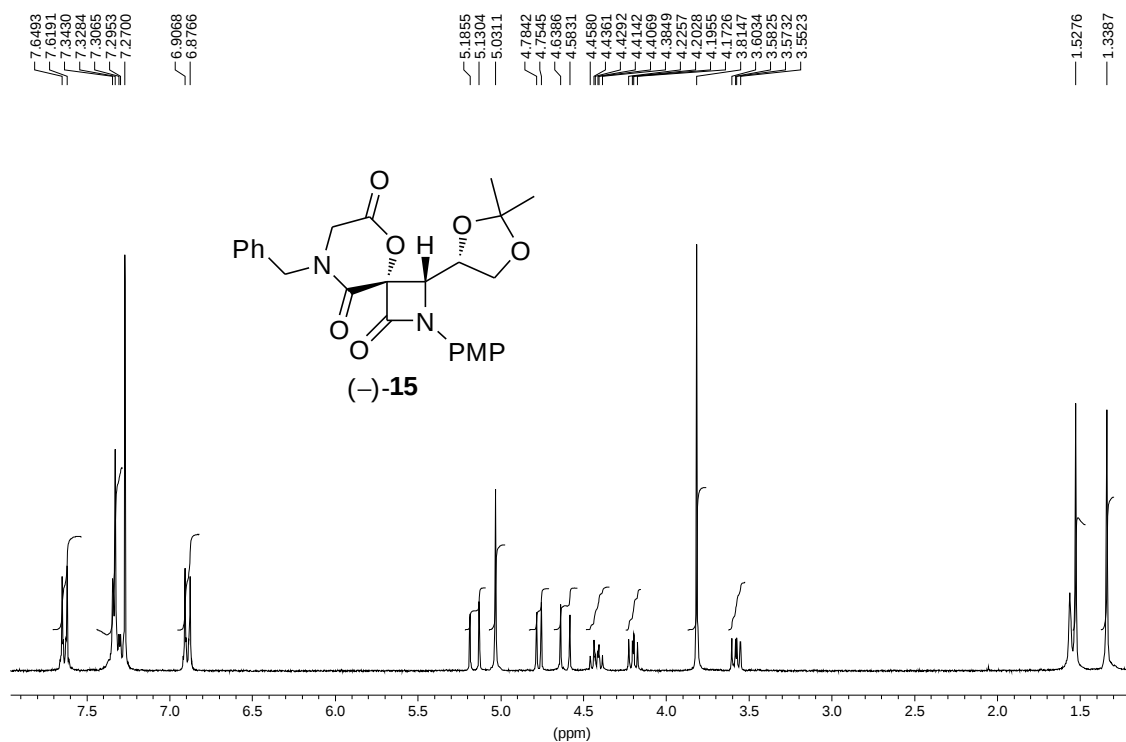
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



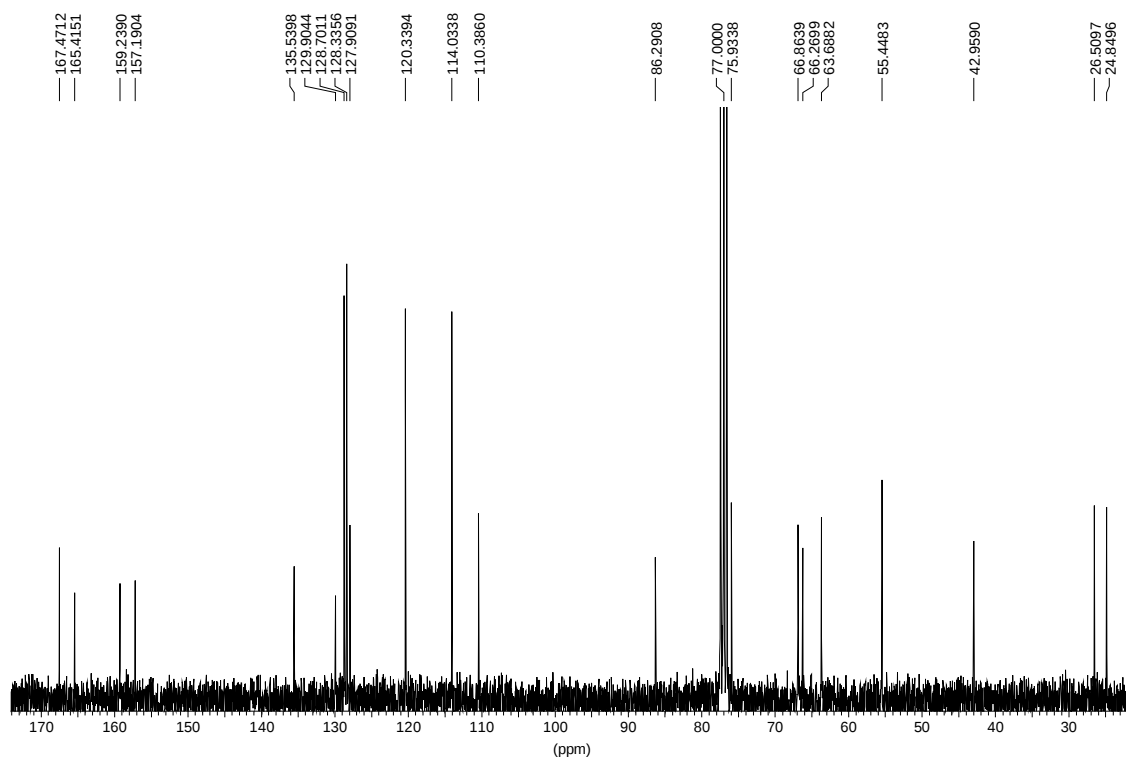
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



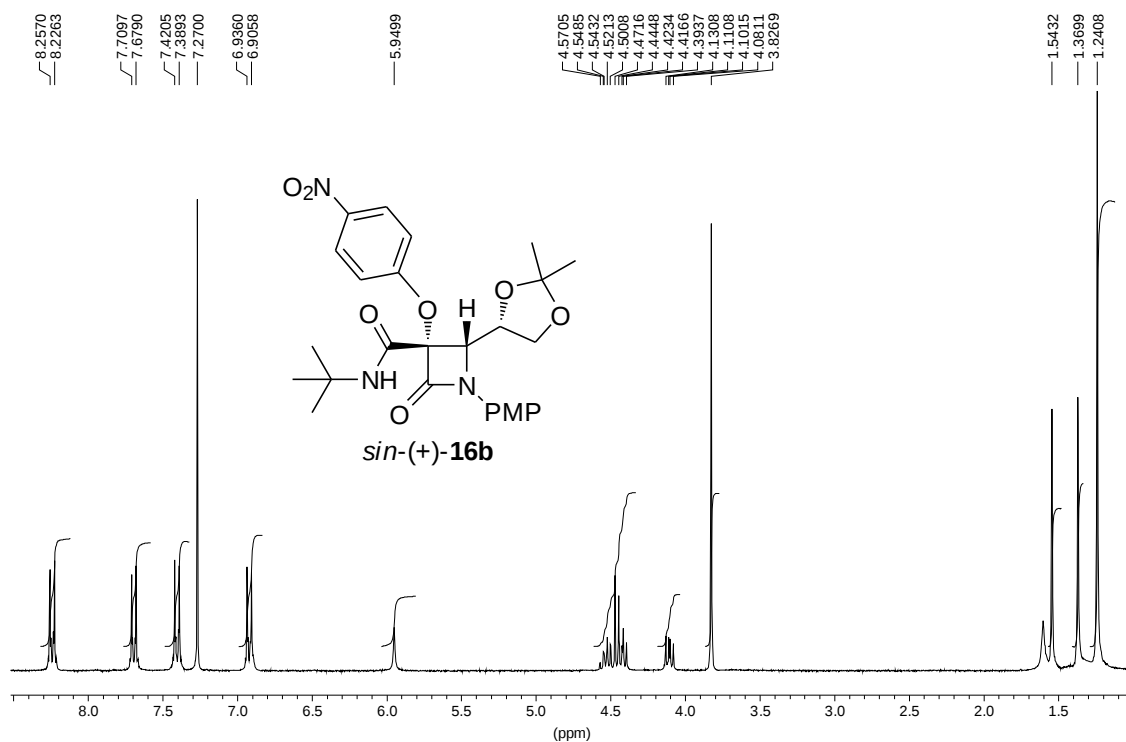
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



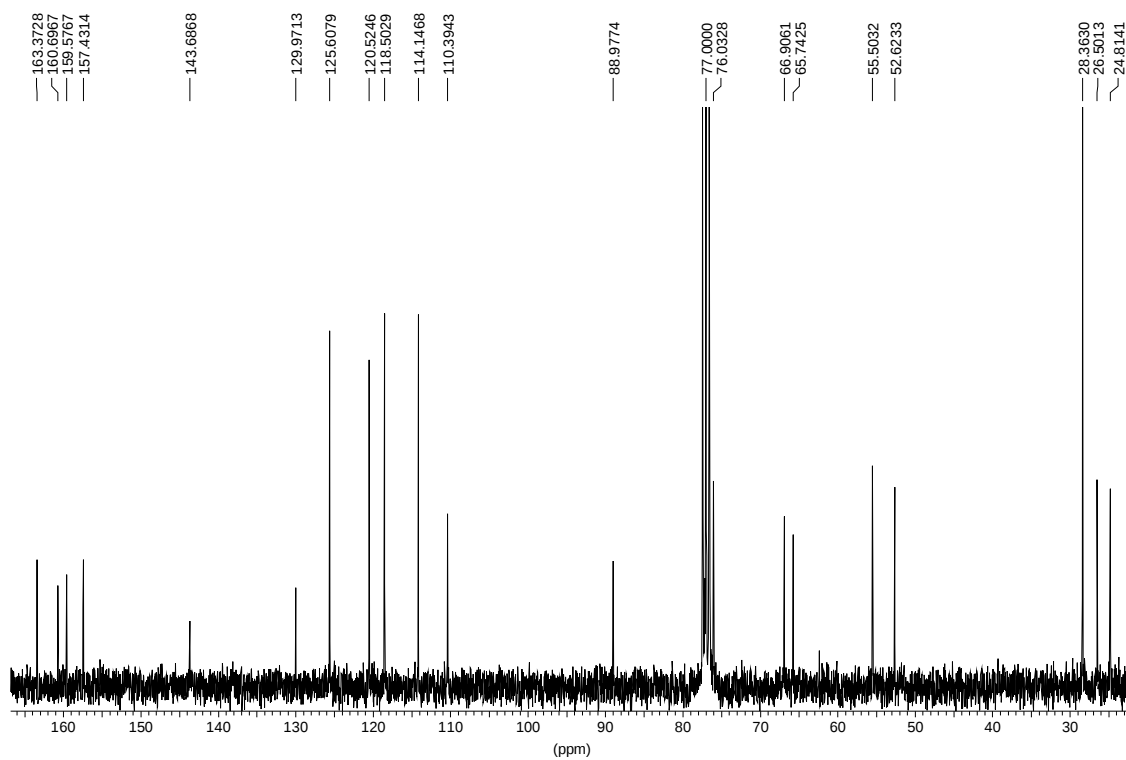
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



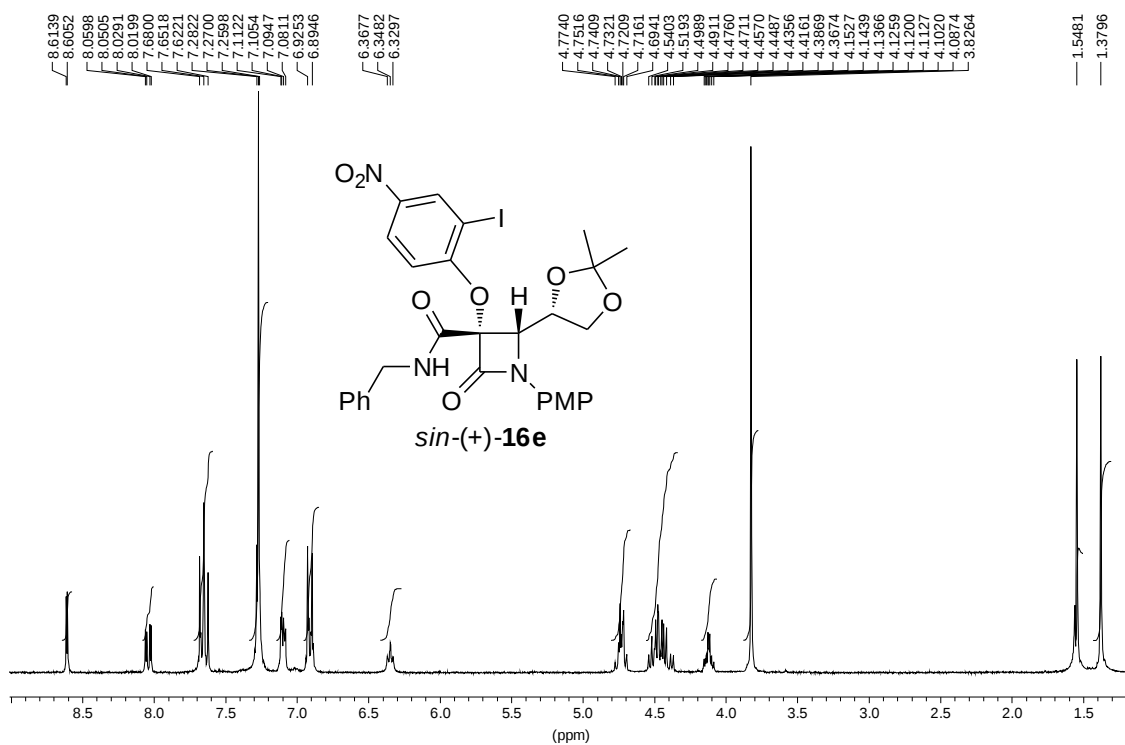
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



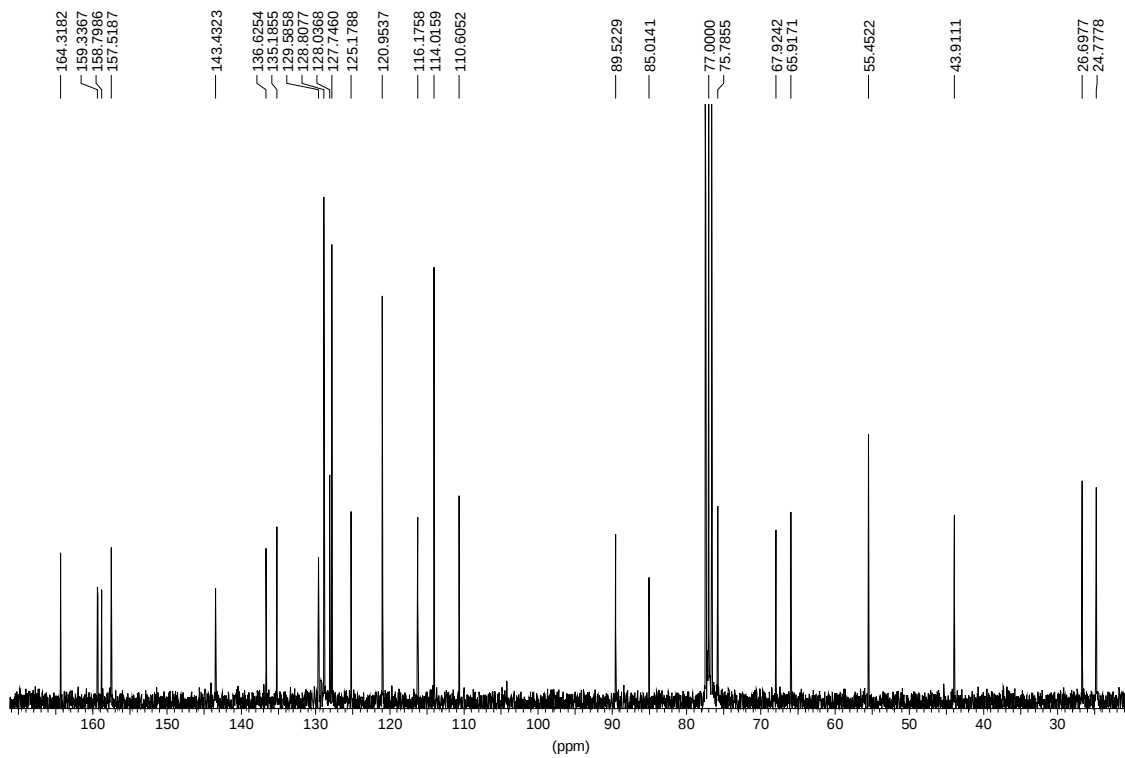
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



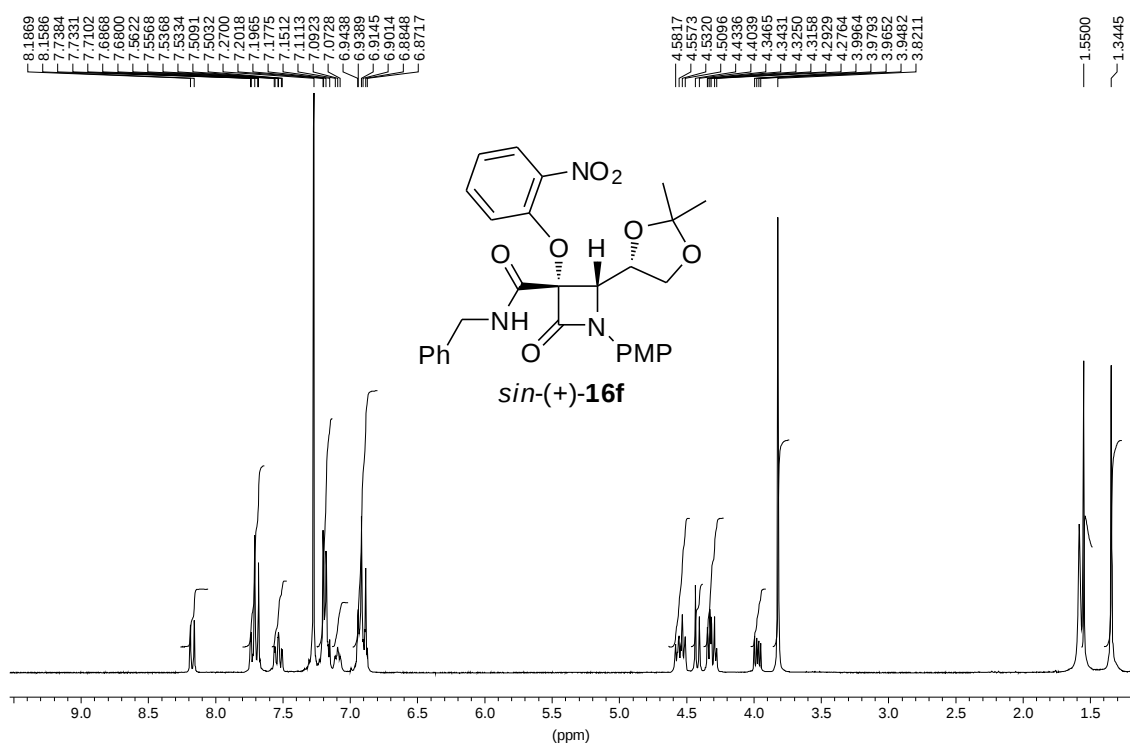
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



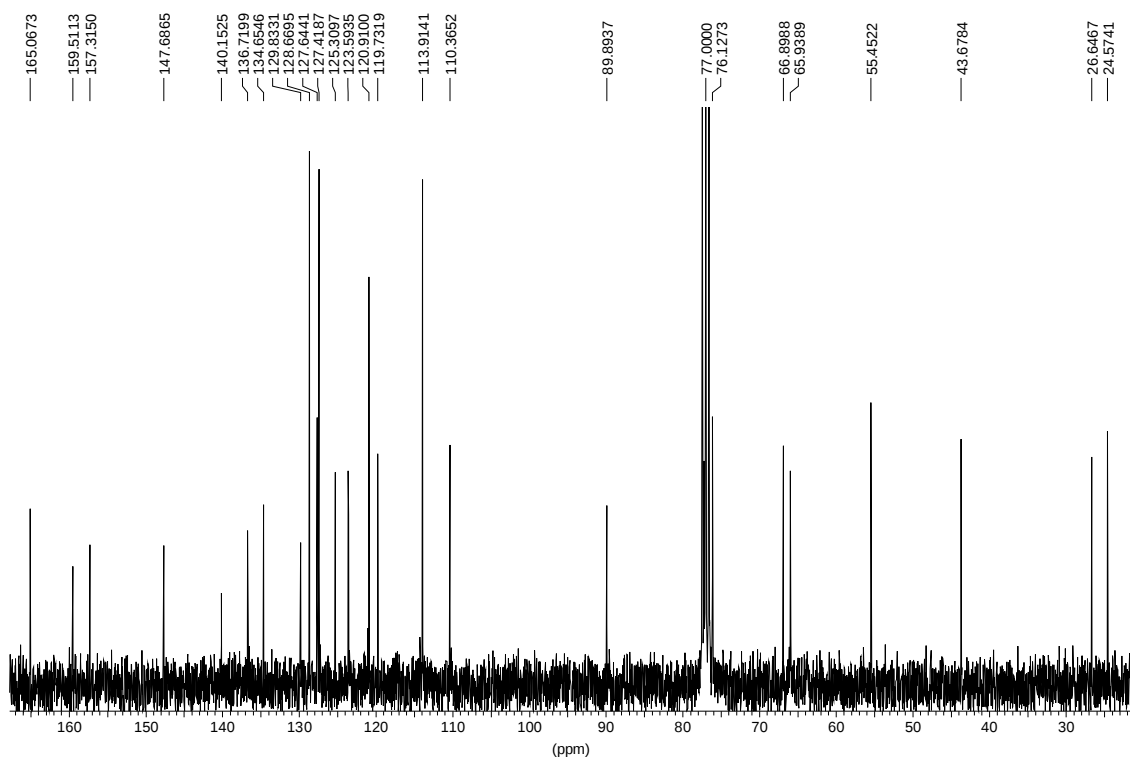
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



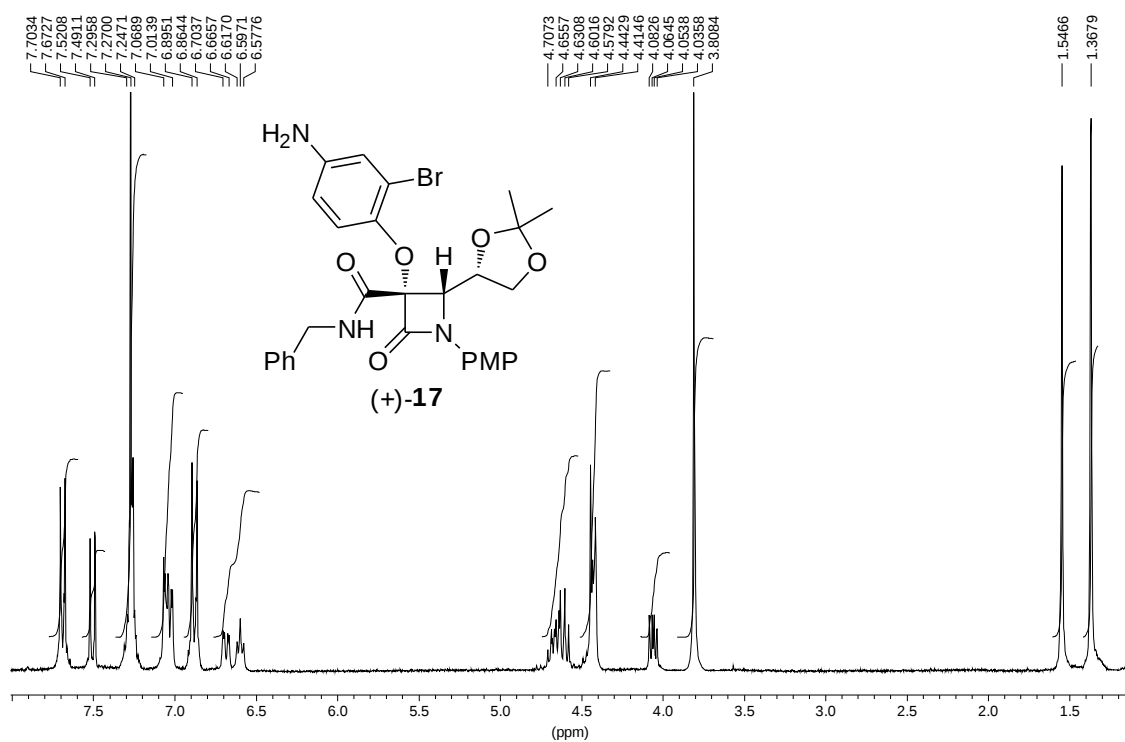
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



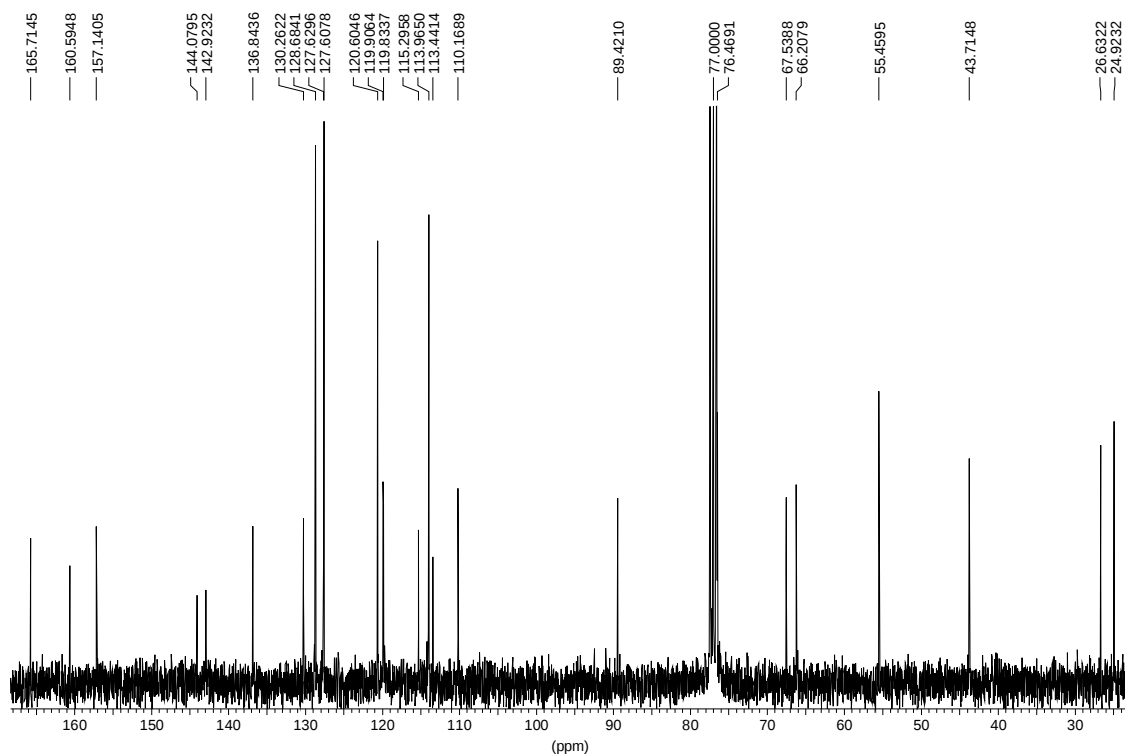
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



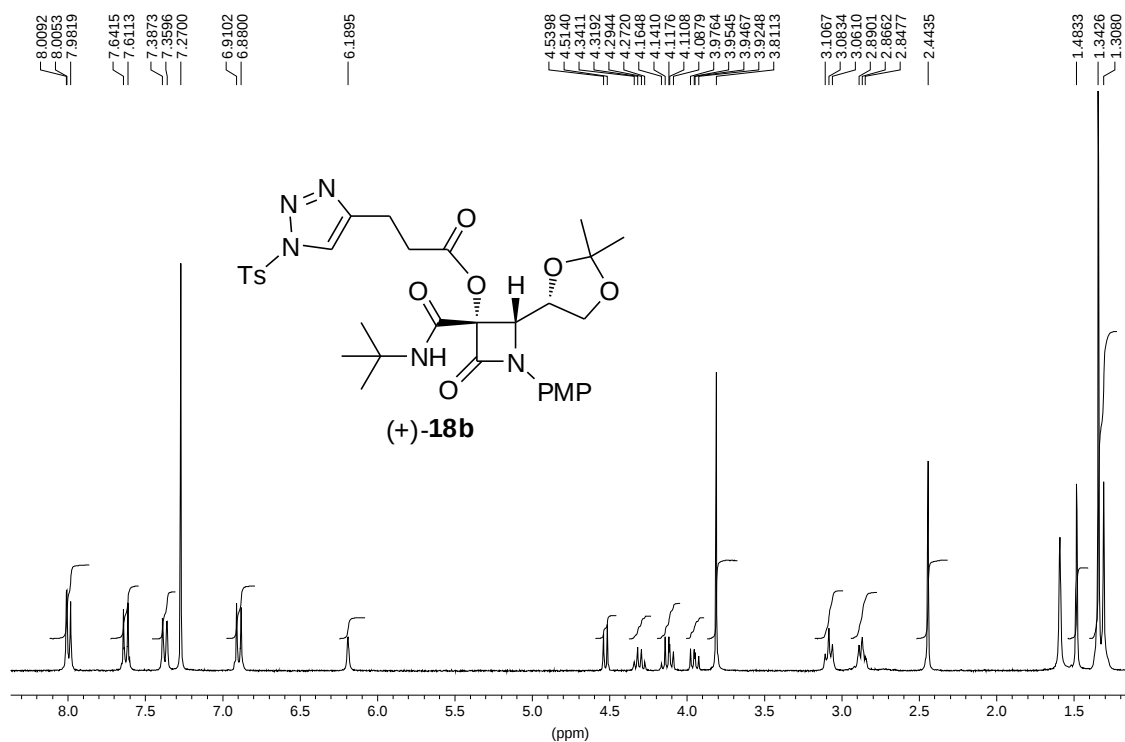
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



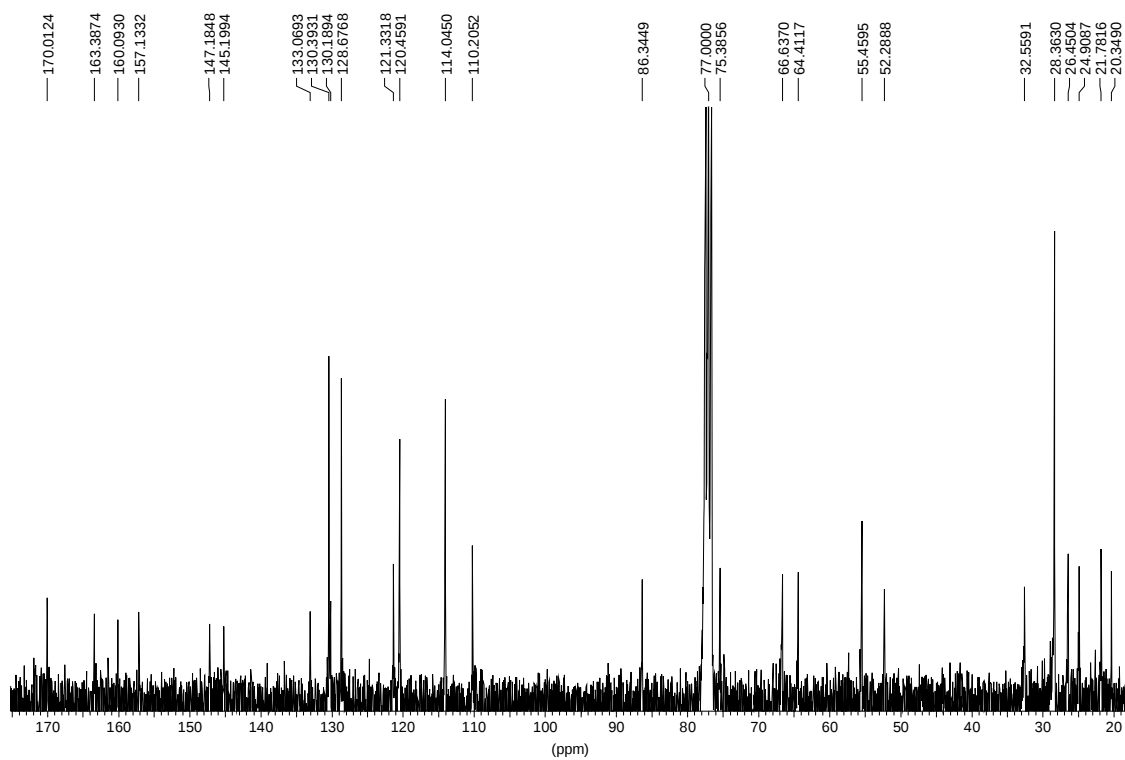
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



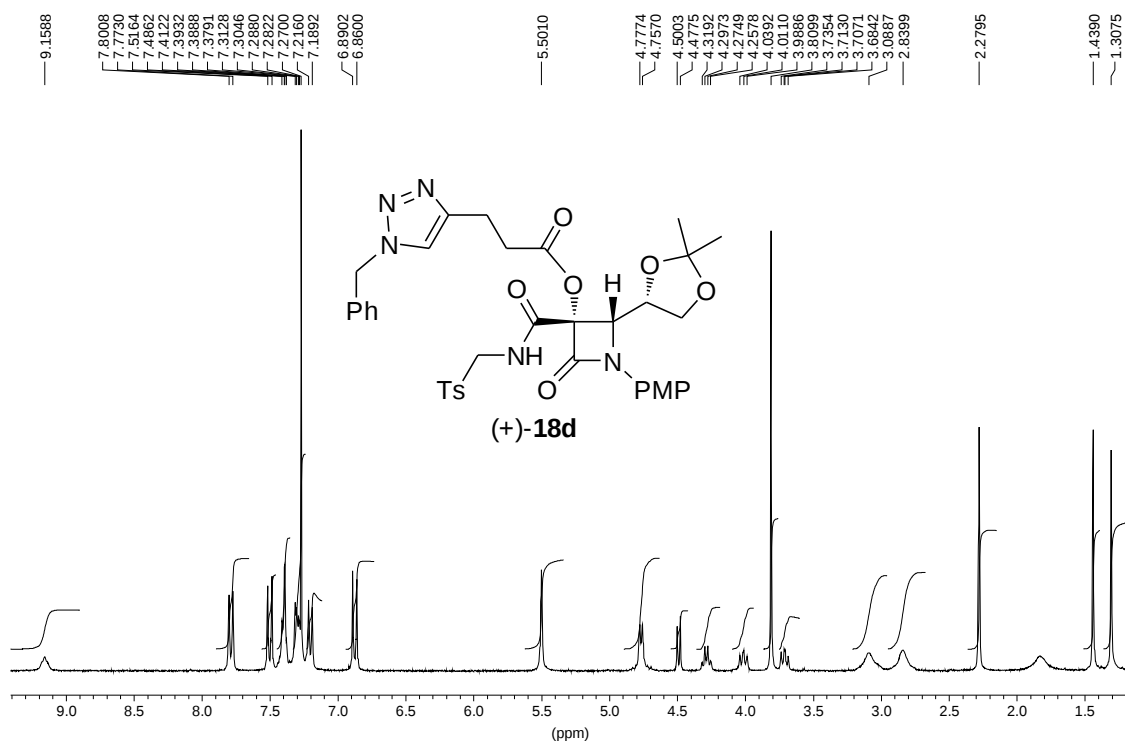
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



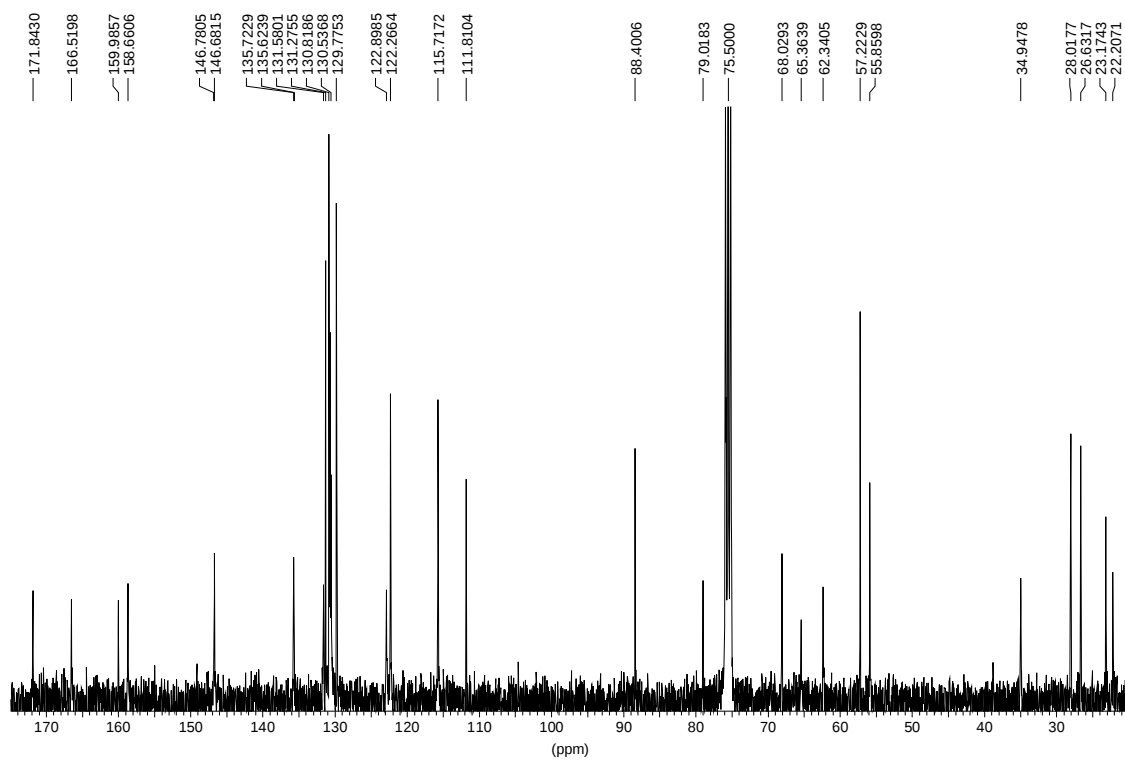
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



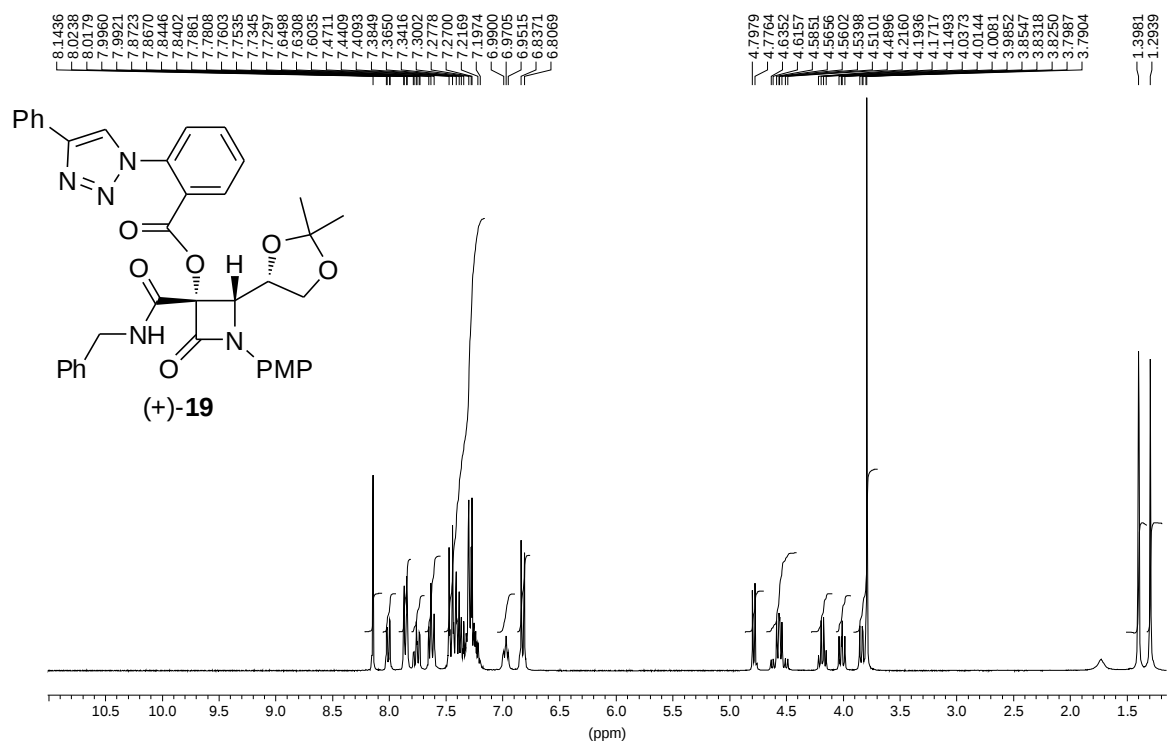
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



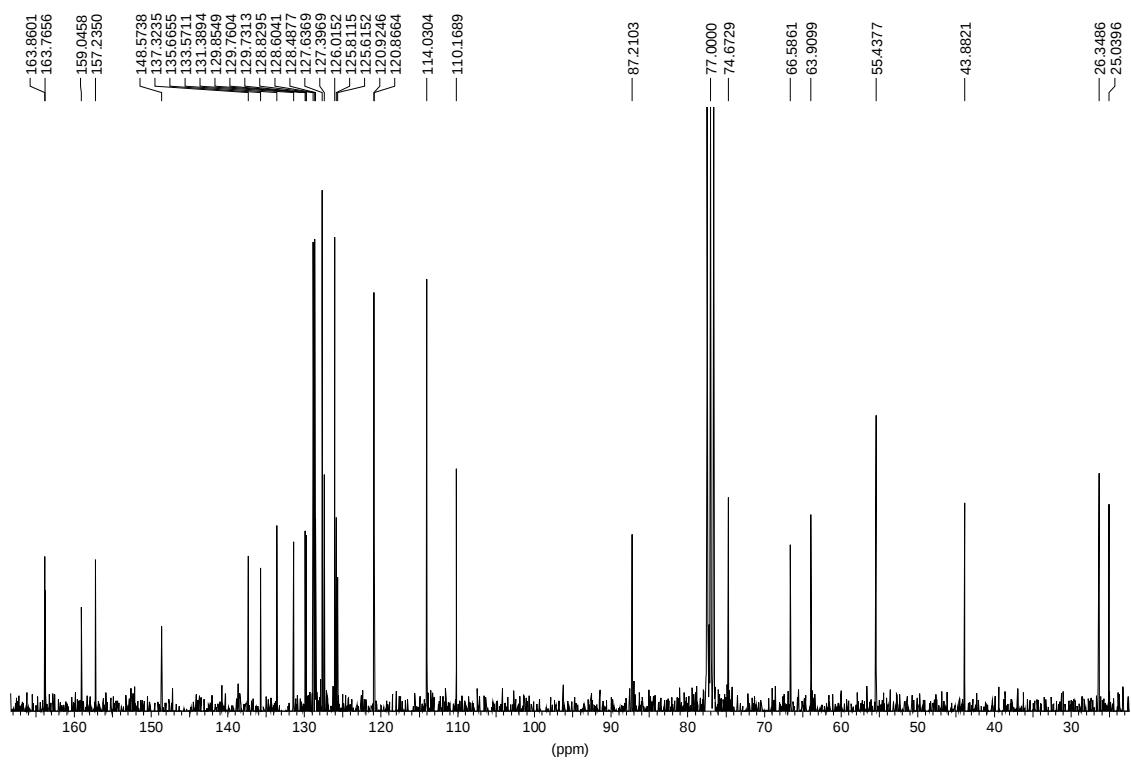
75 MHz (C₂D₂Cl₄ - 110°C)



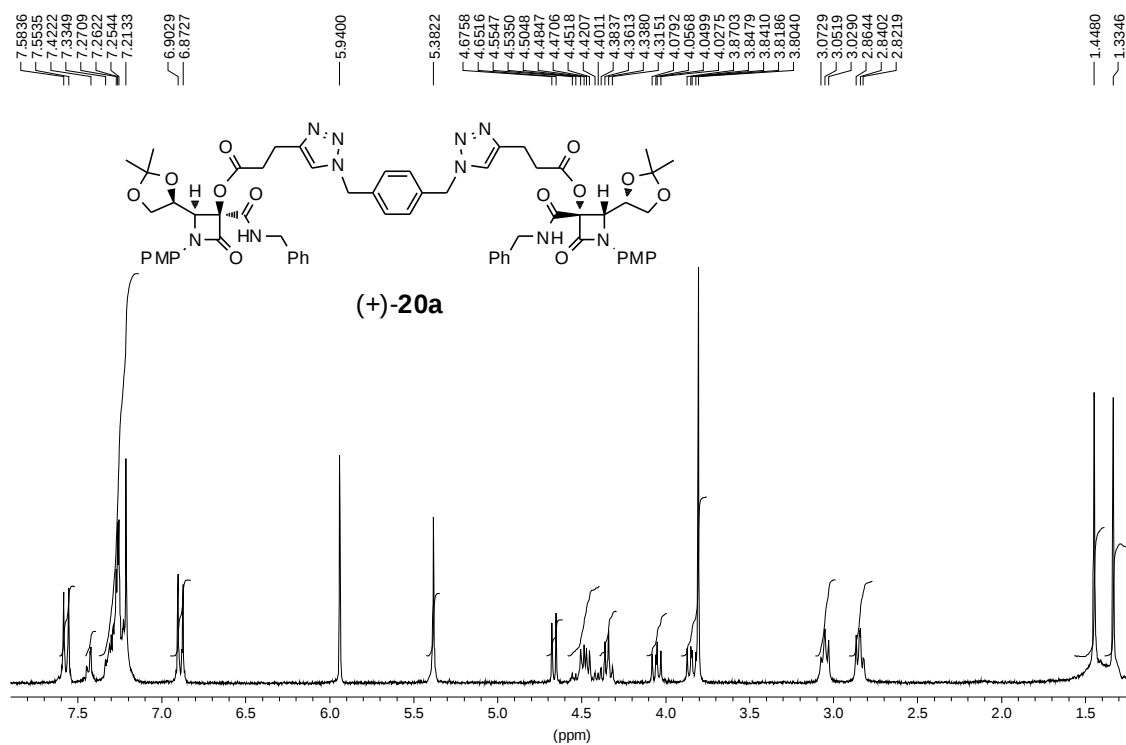
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



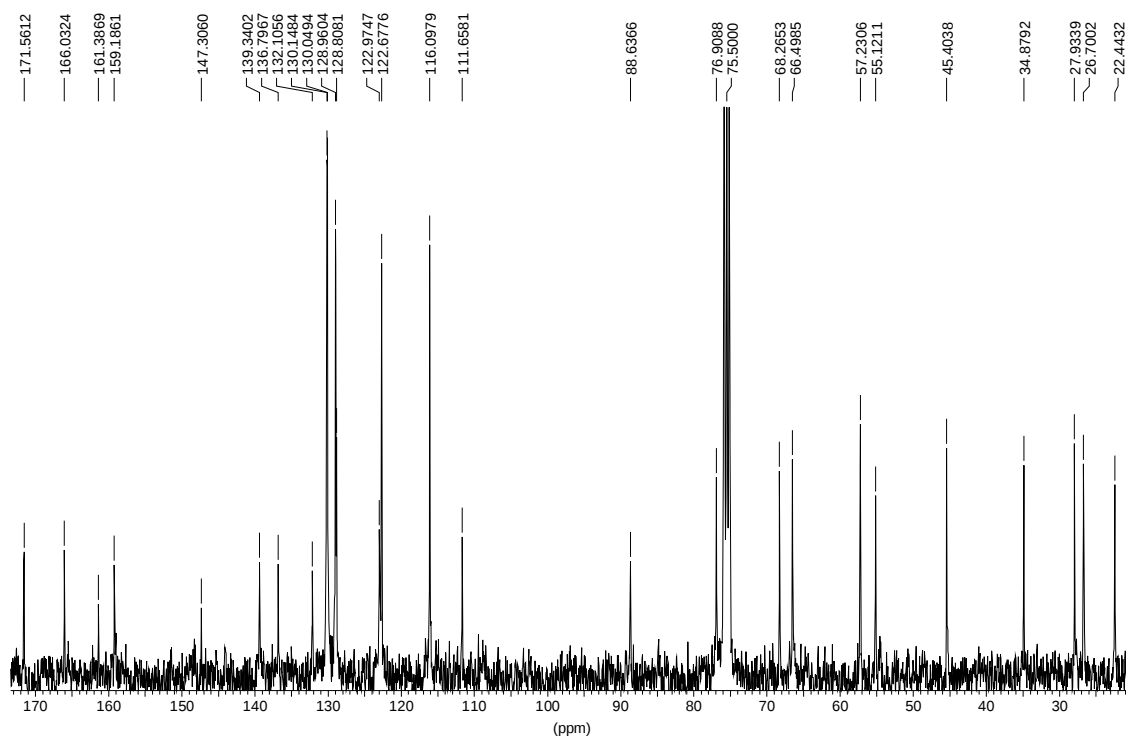
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



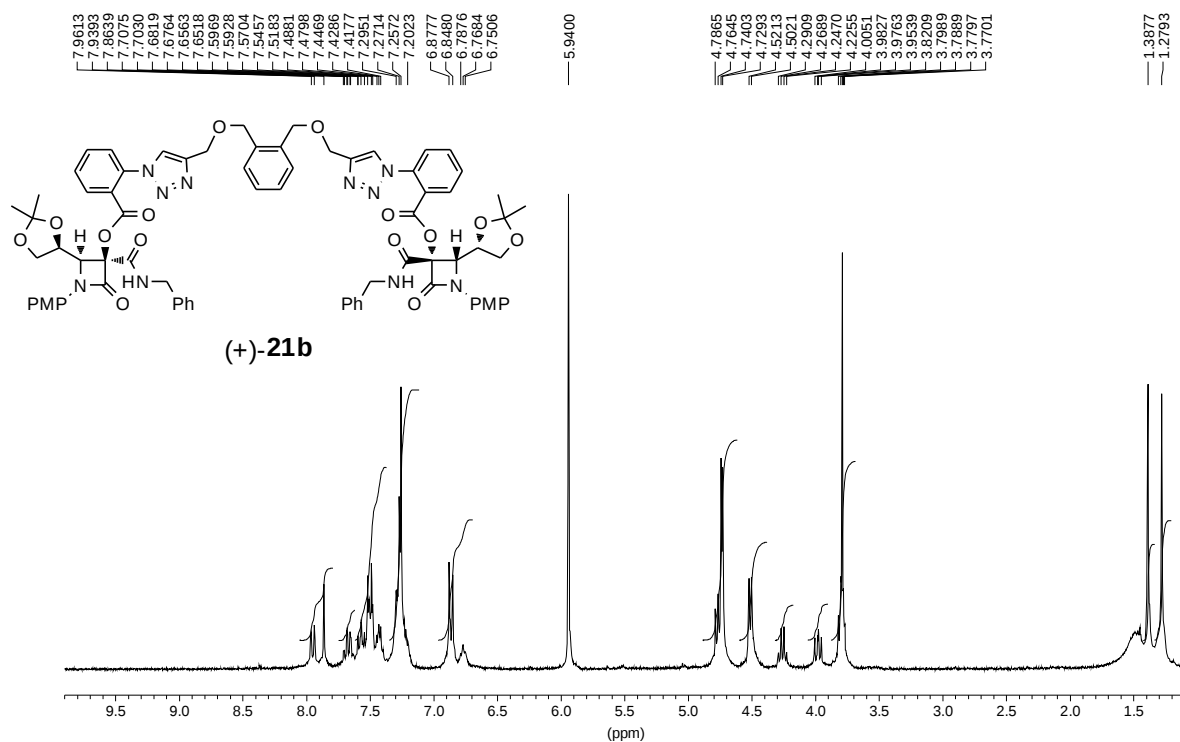
300 MHz (C₂D₂Cl₄ - 120°C)



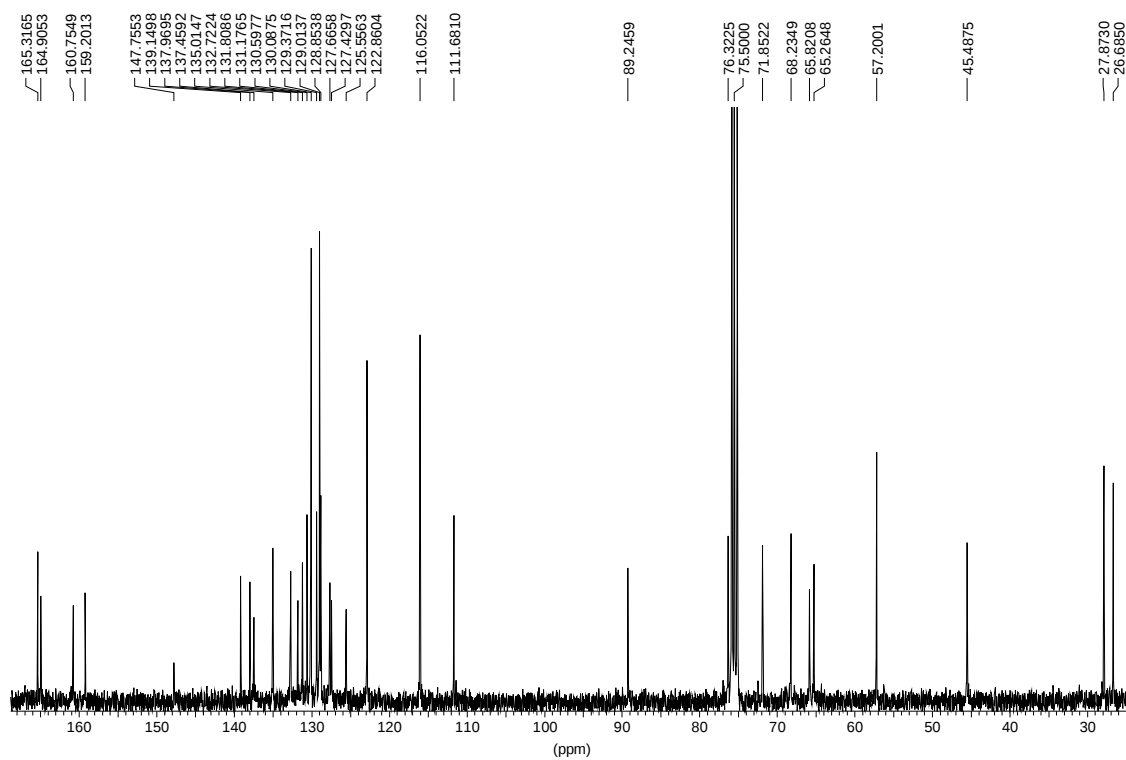
75 MHz (C₂D₂Cl₄ - 120°C)



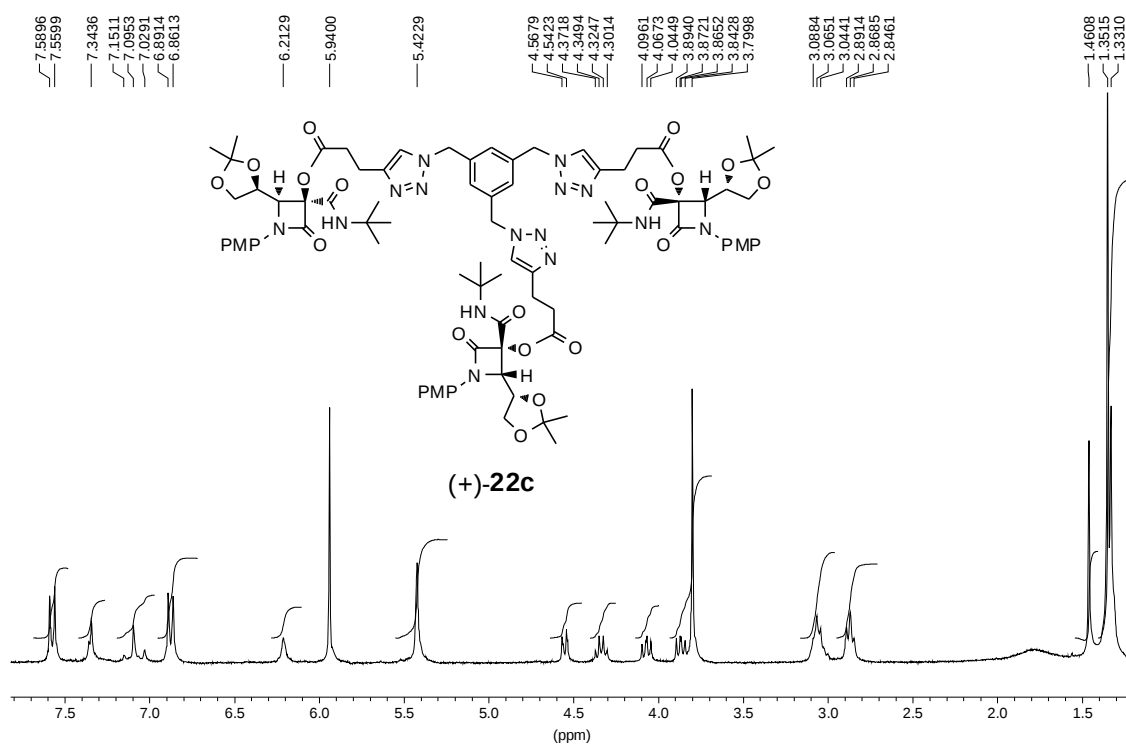
300 MHz (C₂D₂Cl₄ - 120°C)



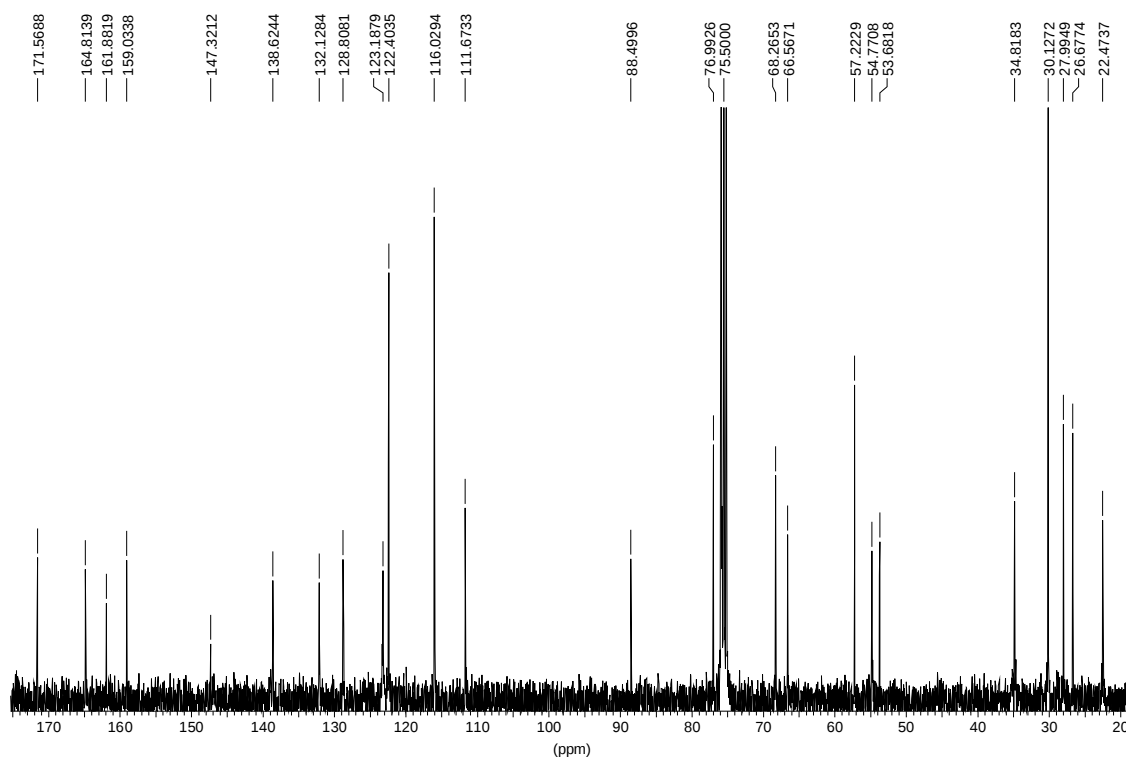
75 MHz (C₂D₂Cl₄ - 120°C)



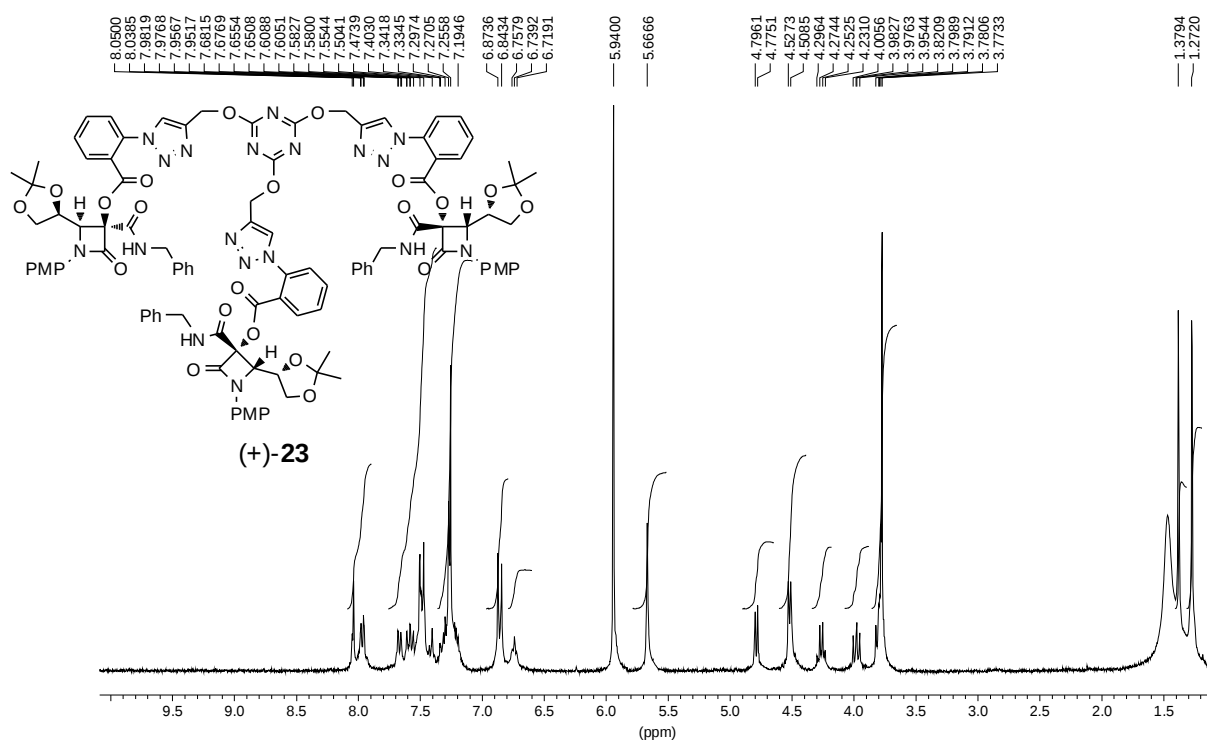
300 MHz (C₂D₂Cl₄ - 120°C)



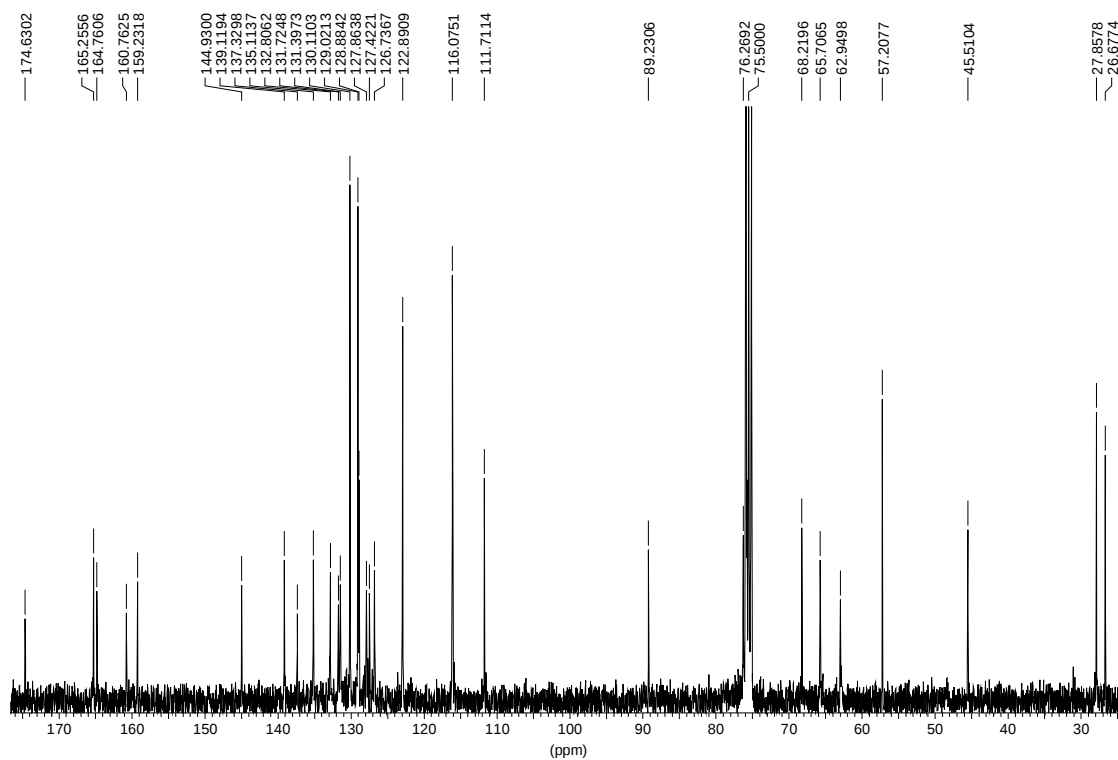
75 MHz (C₂D₂Cl₄ - 120°C)



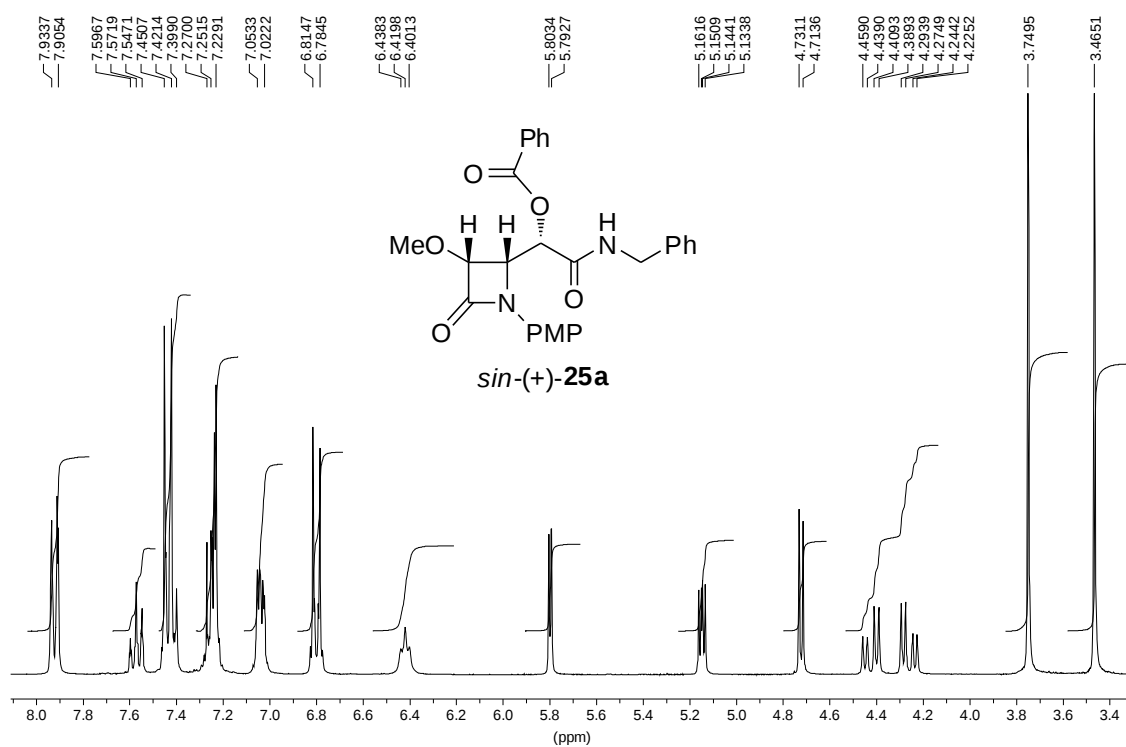
300 MHz (C₂D₂Cl₄ - 120°C)



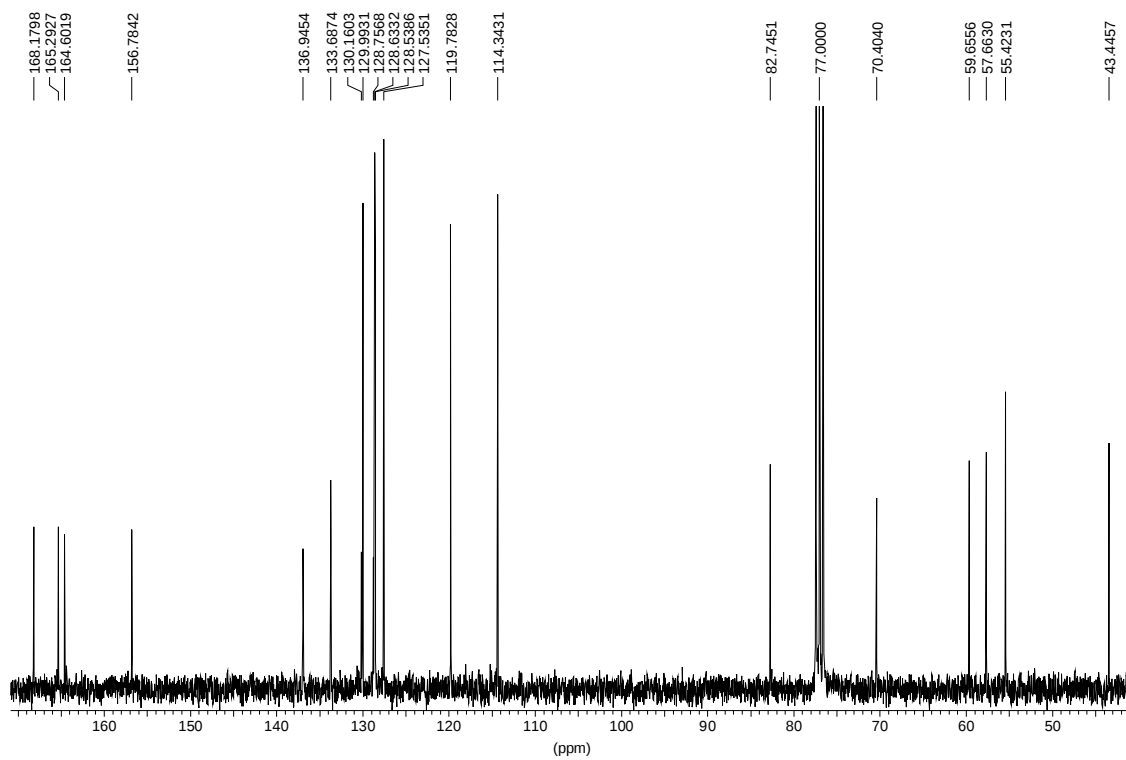
75 MHz (C₂D₂Cl₄ - 120°C)



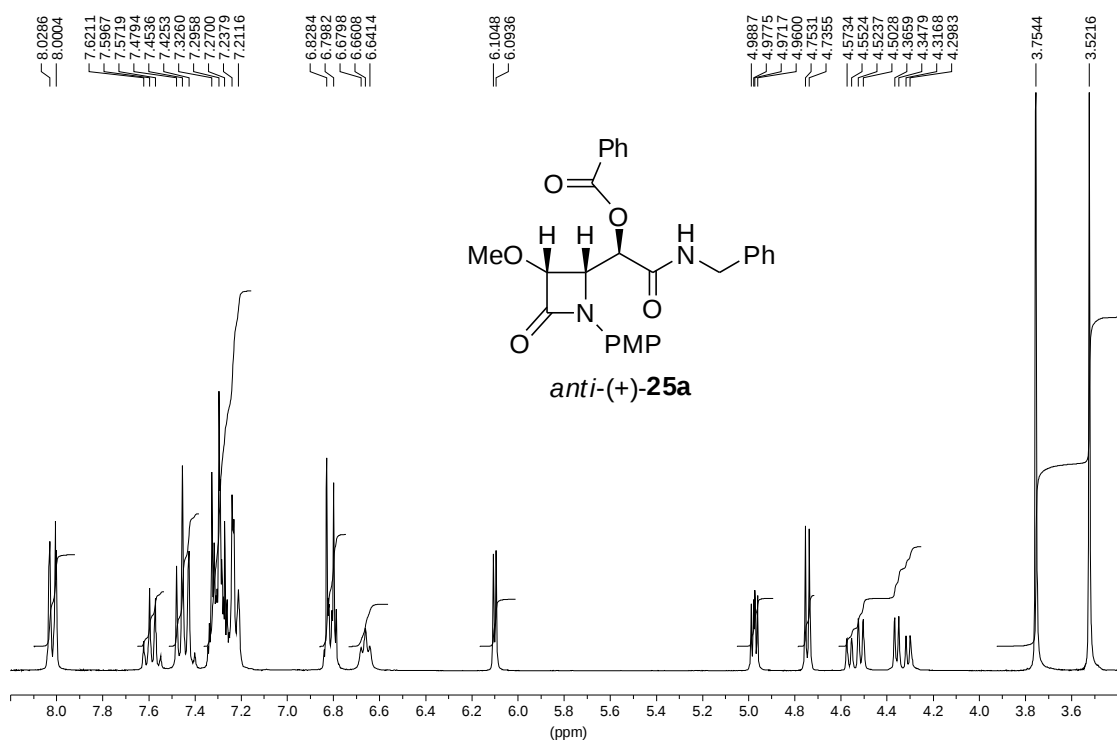
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



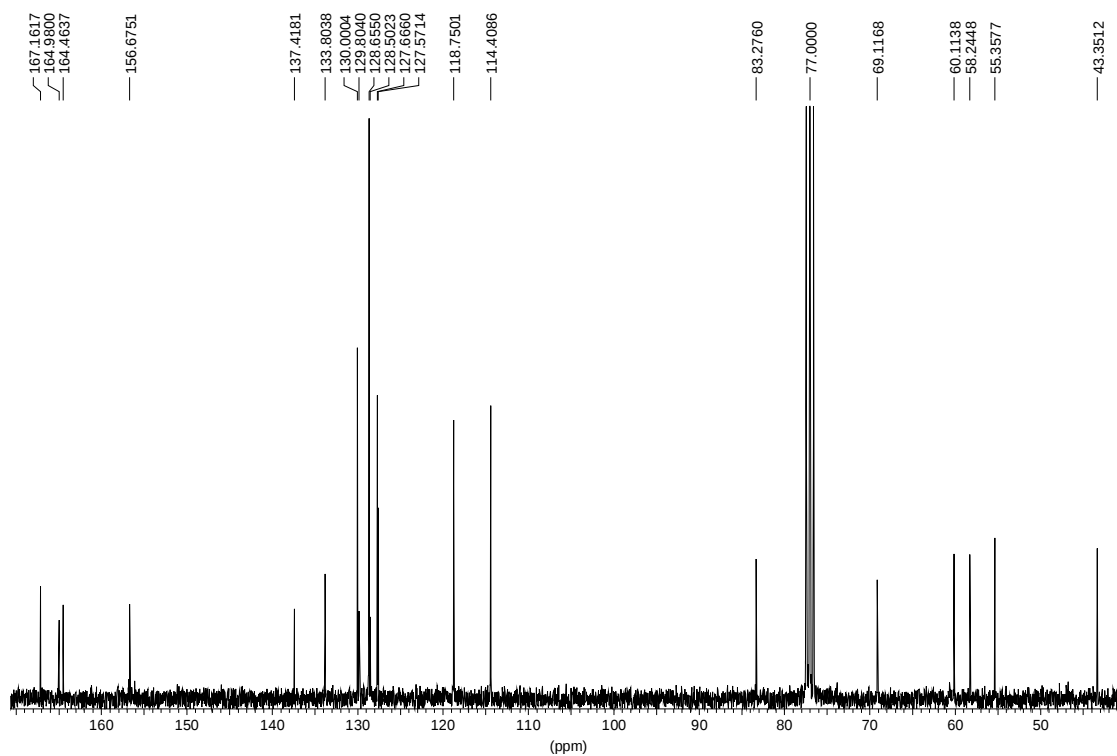
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



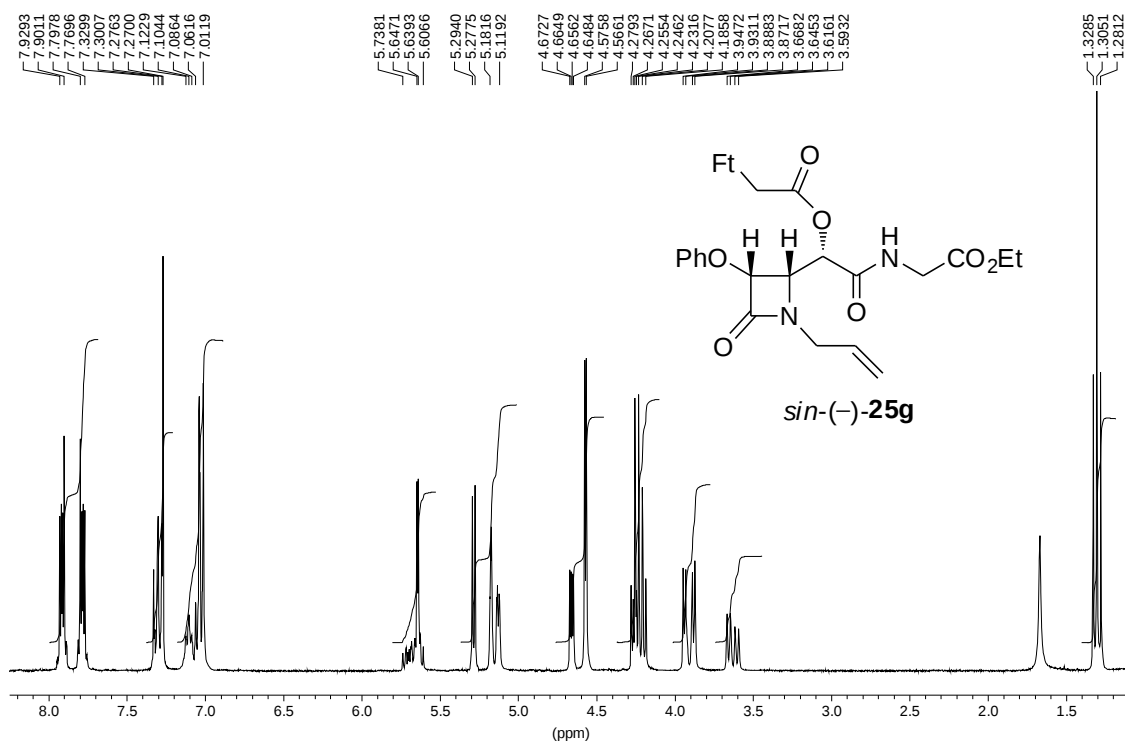
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



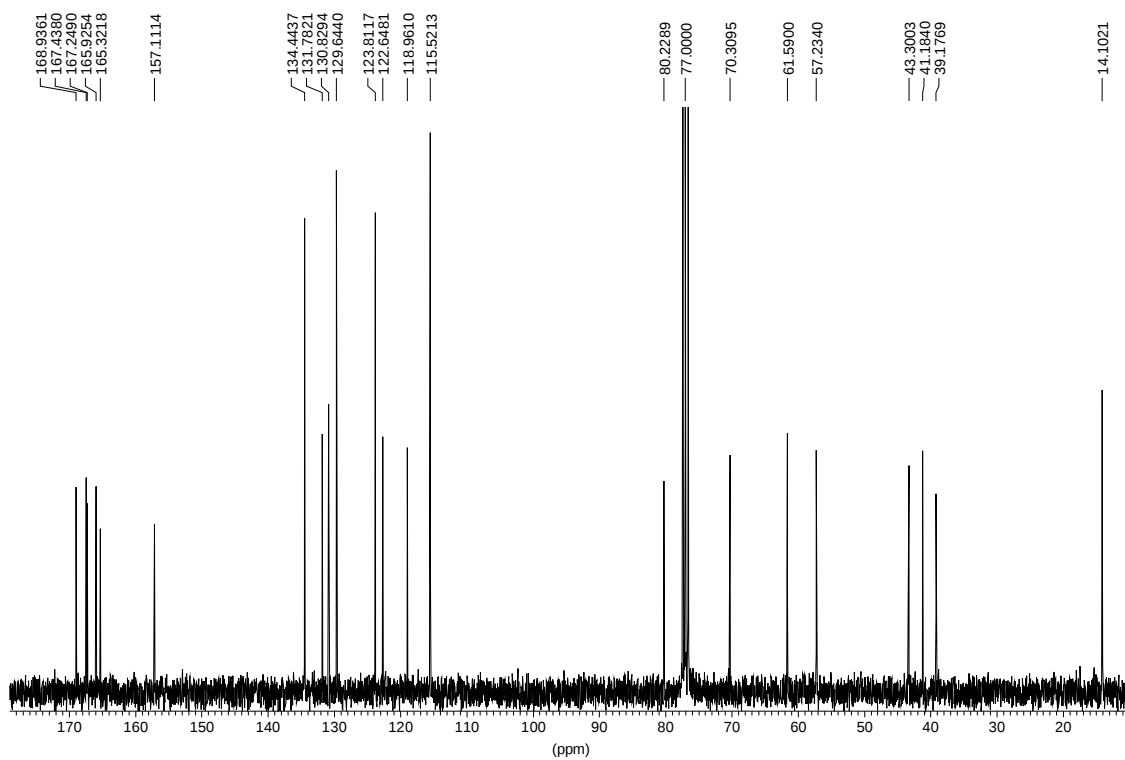
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



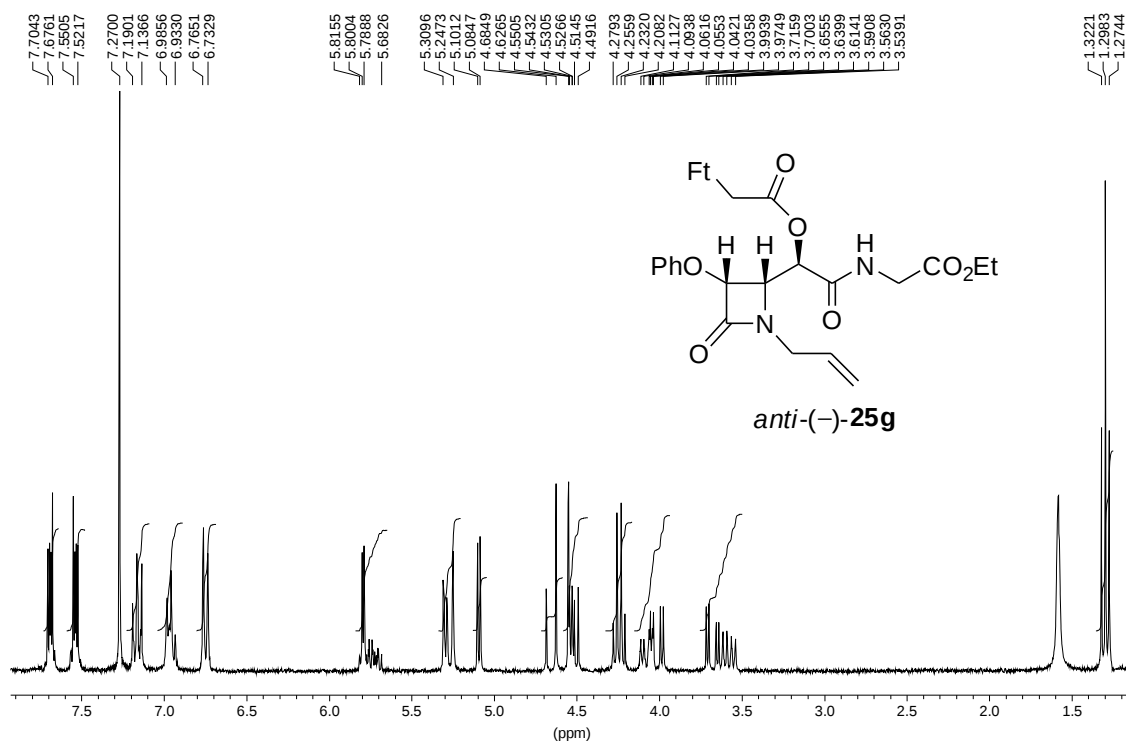
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



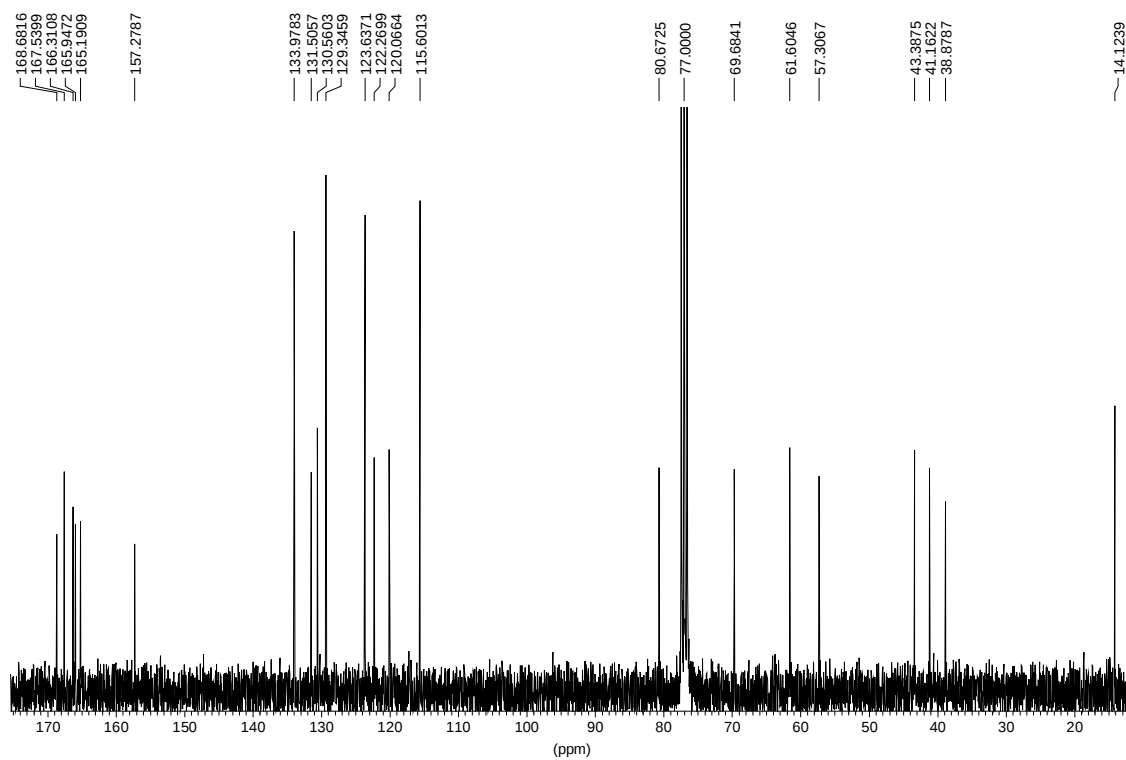
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



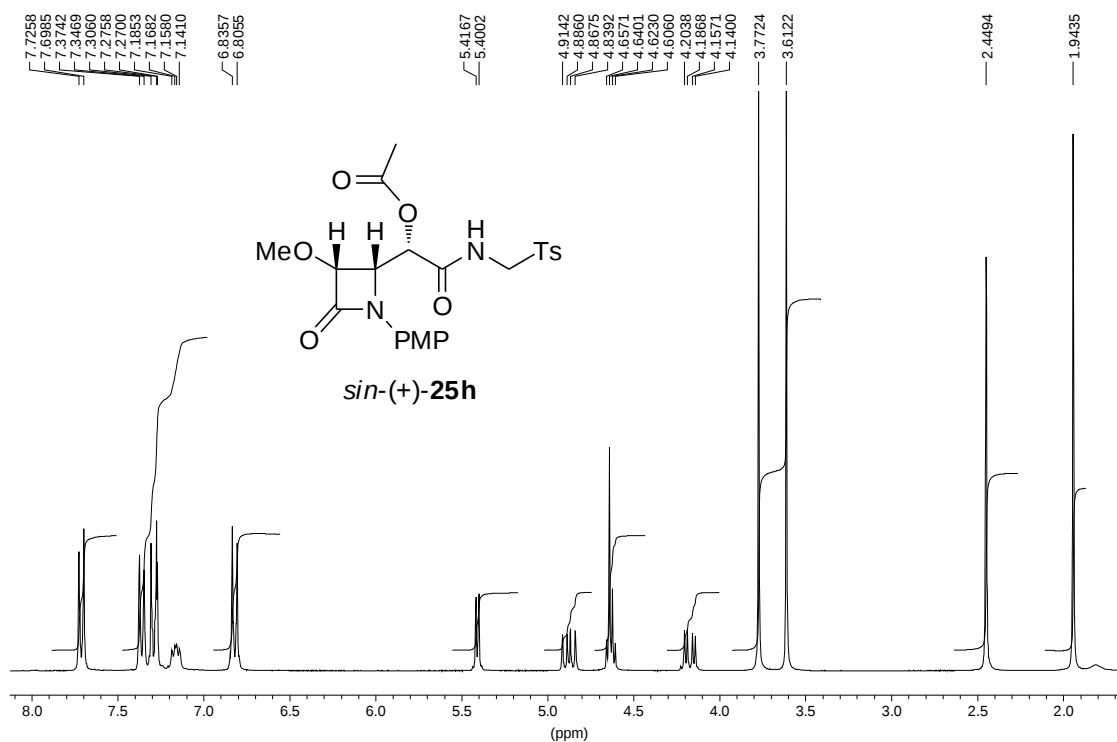
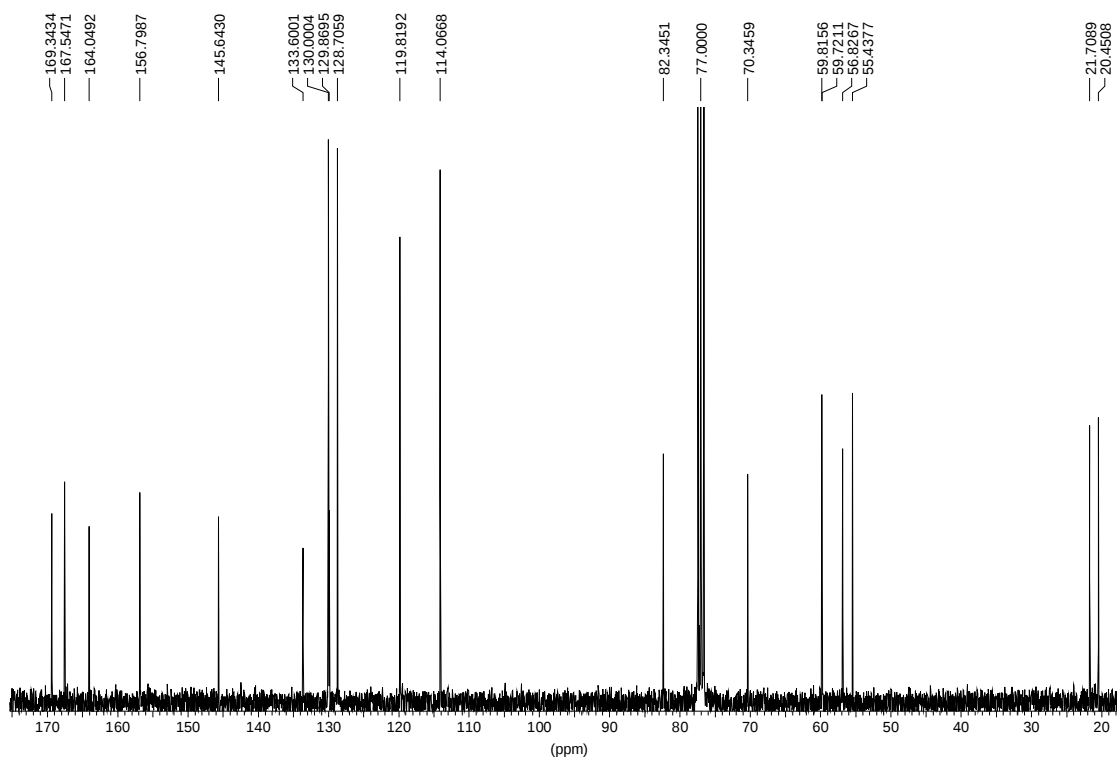
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



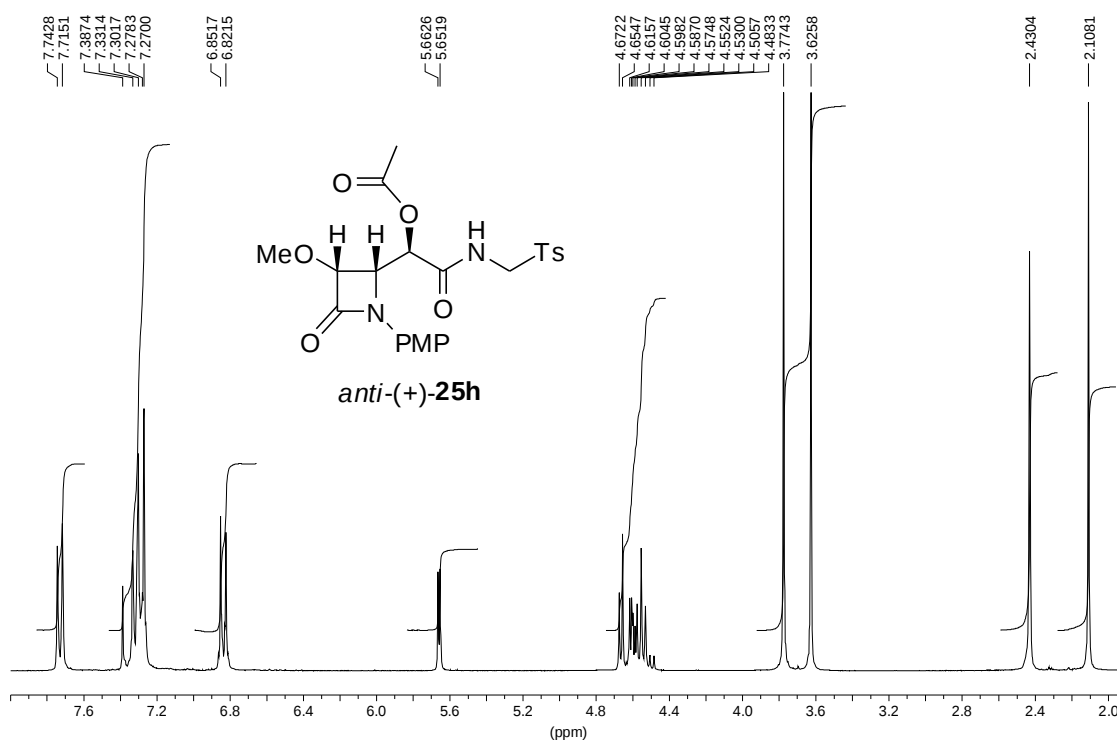
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



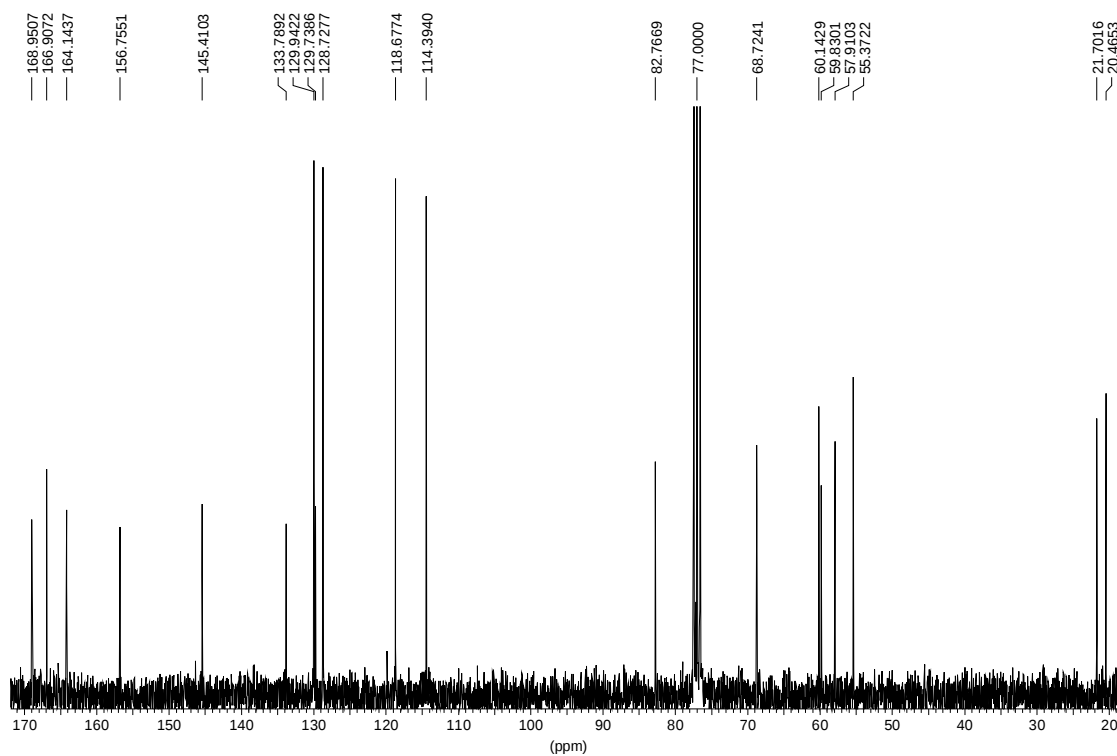
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)

75 MHz (CDCl₃ - 25°C)

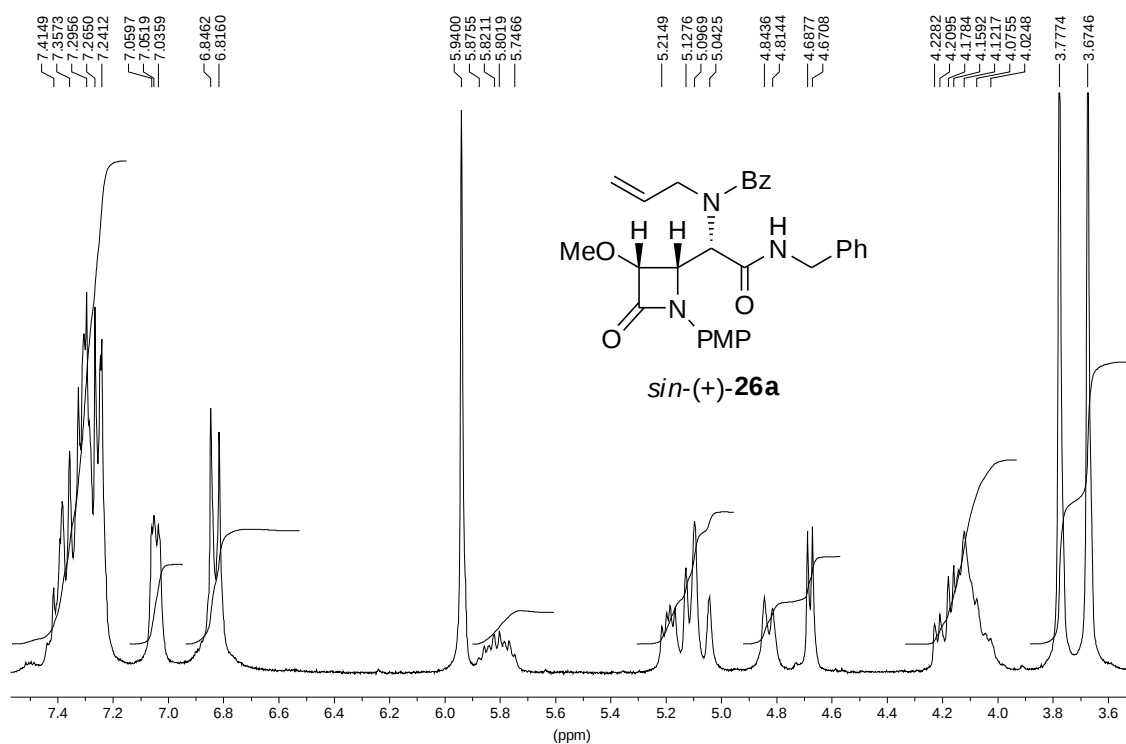
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



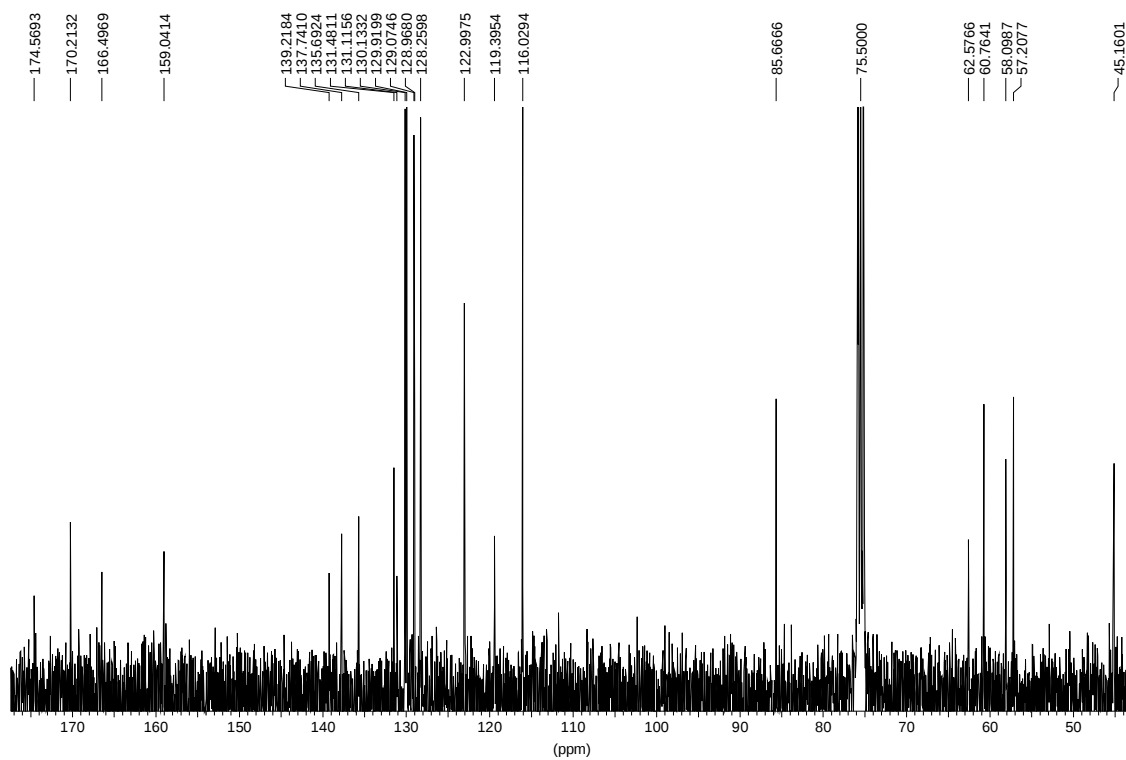
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



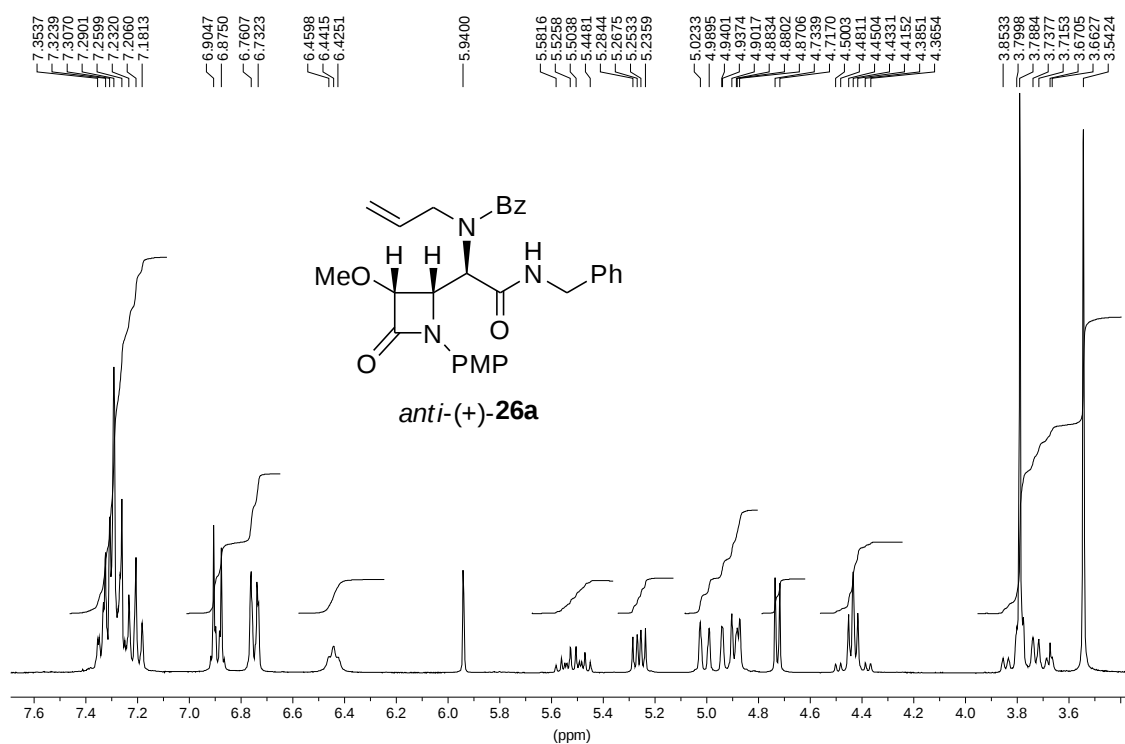
300 MHz (C₂D₂Cl₄ - 100°C)



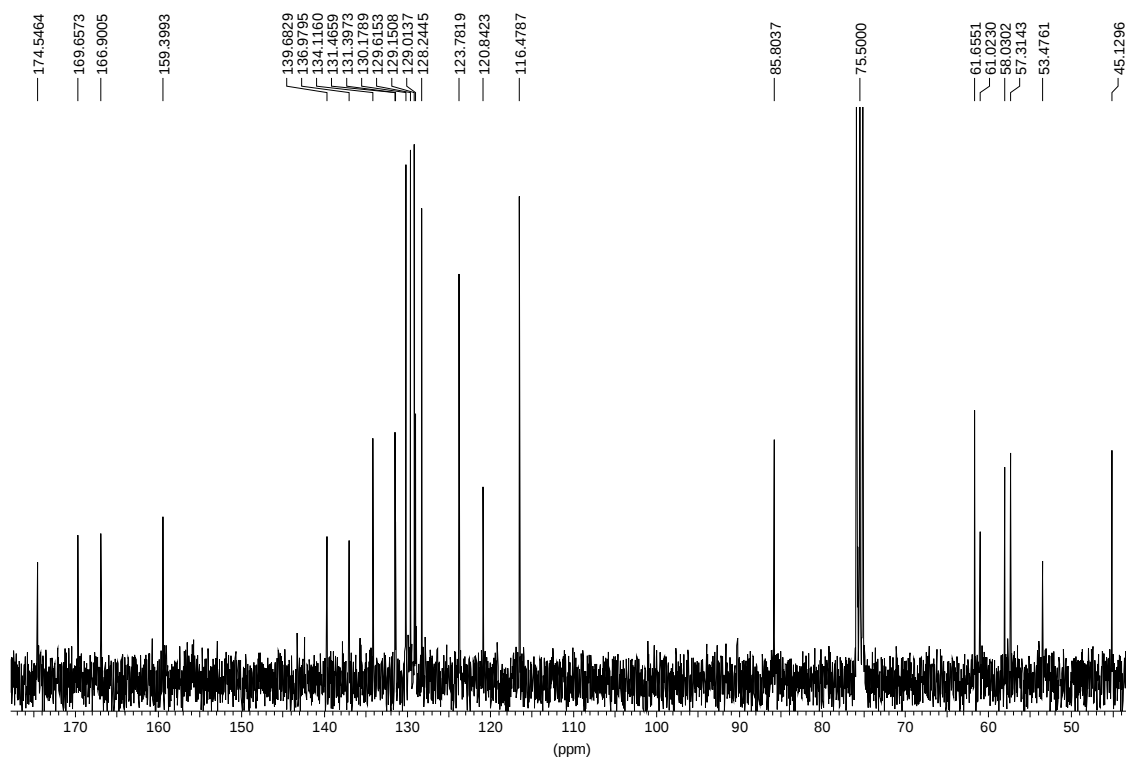
75 MHz (C₂D₂Cl₄ - 100°C)



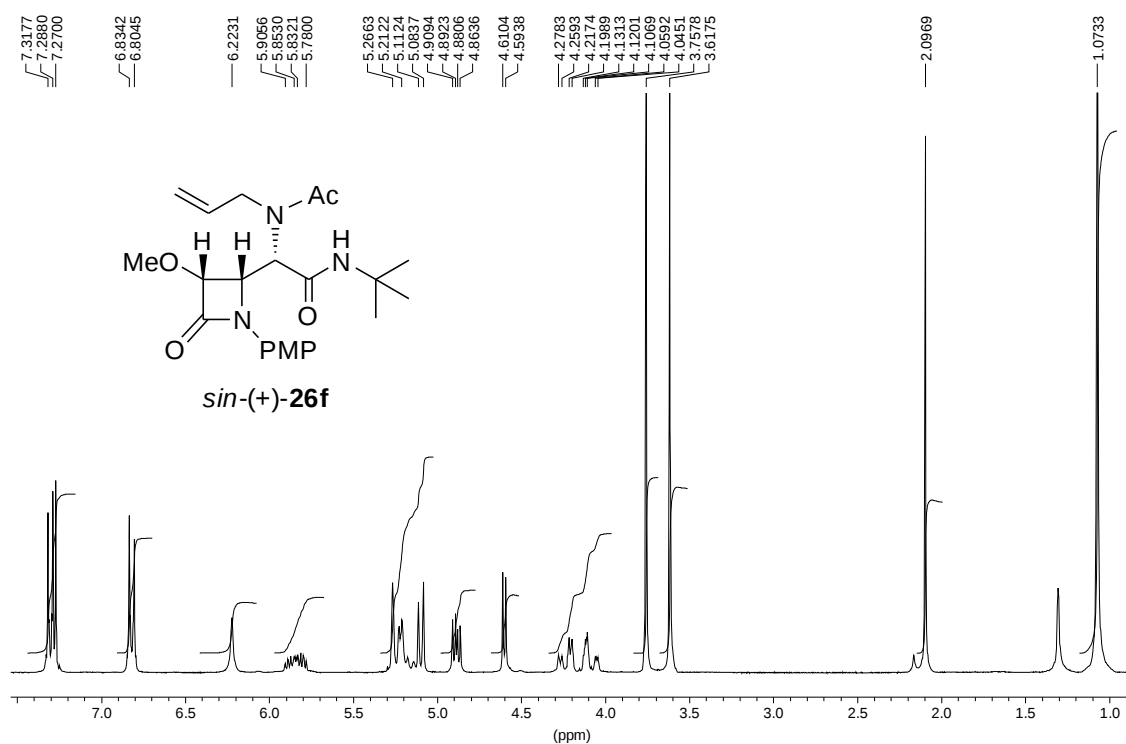
300 MHz (C₂D₂Cl₄ - 100°C)



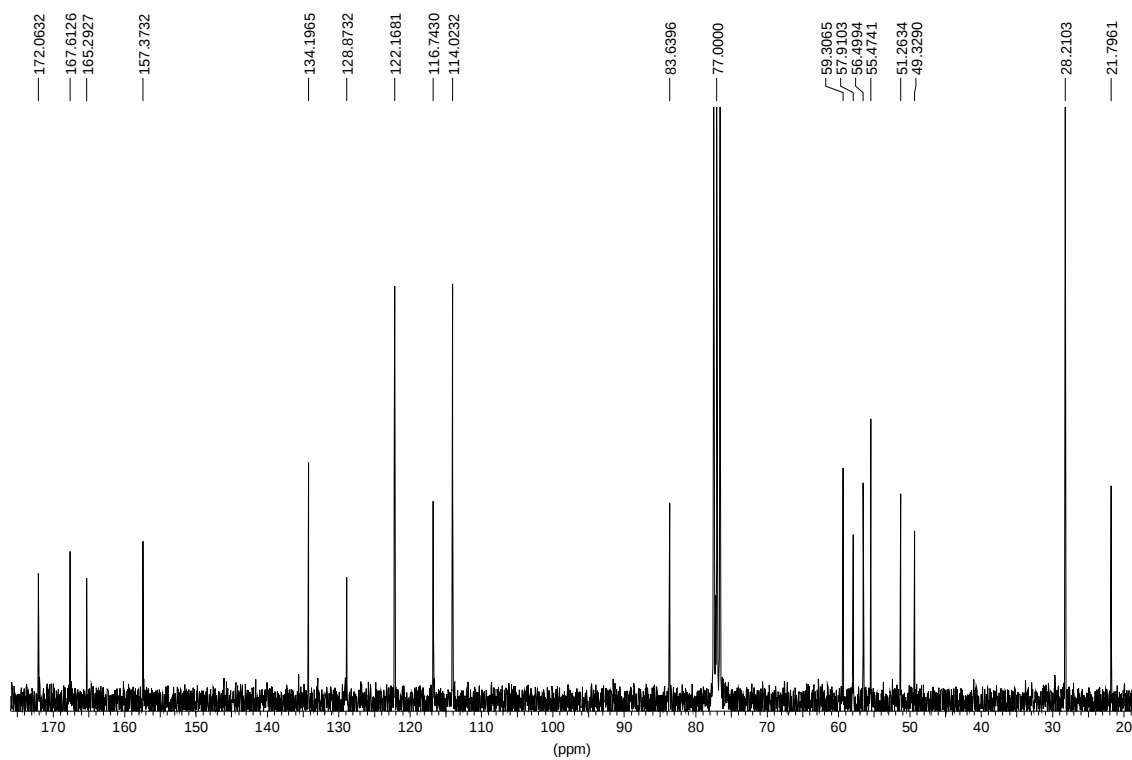
75 MHz (C₂D₂Cl₄ - 100°C)



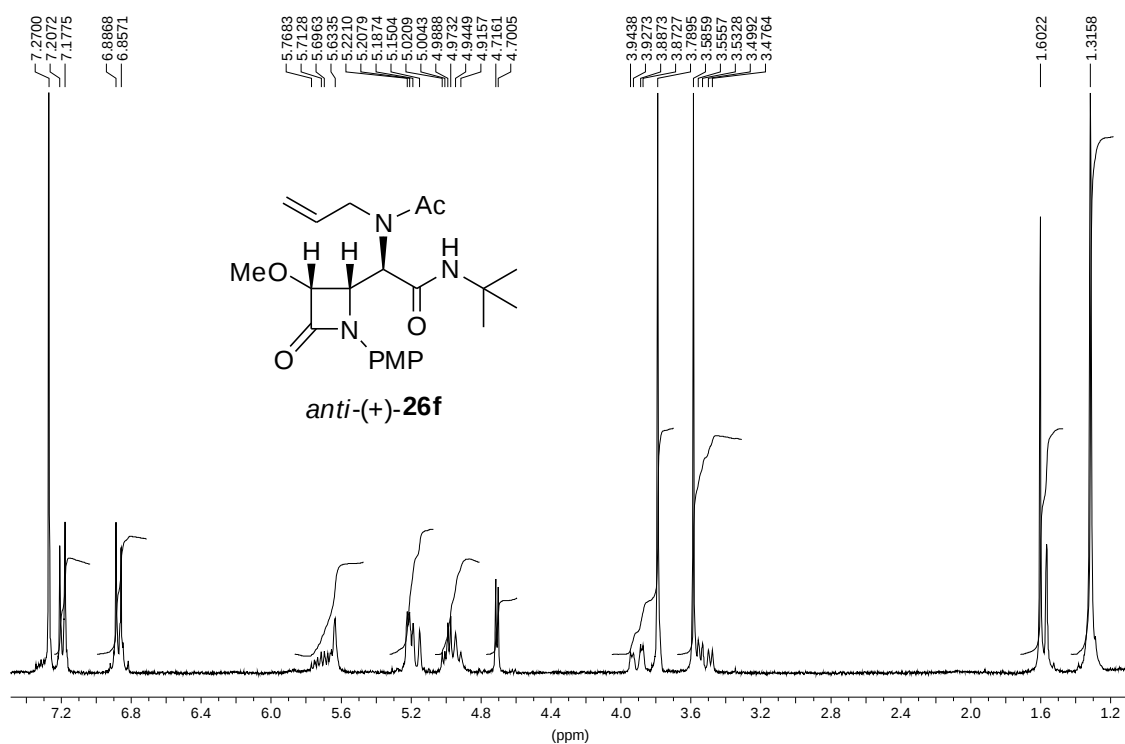
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



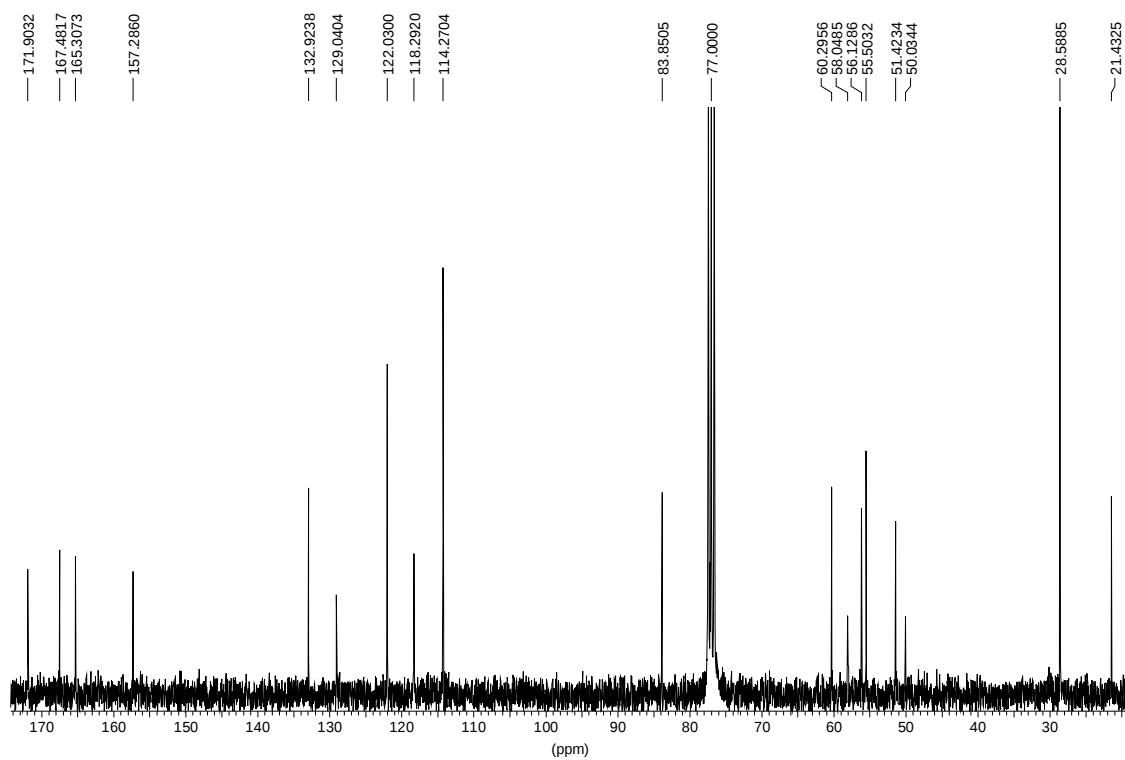
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



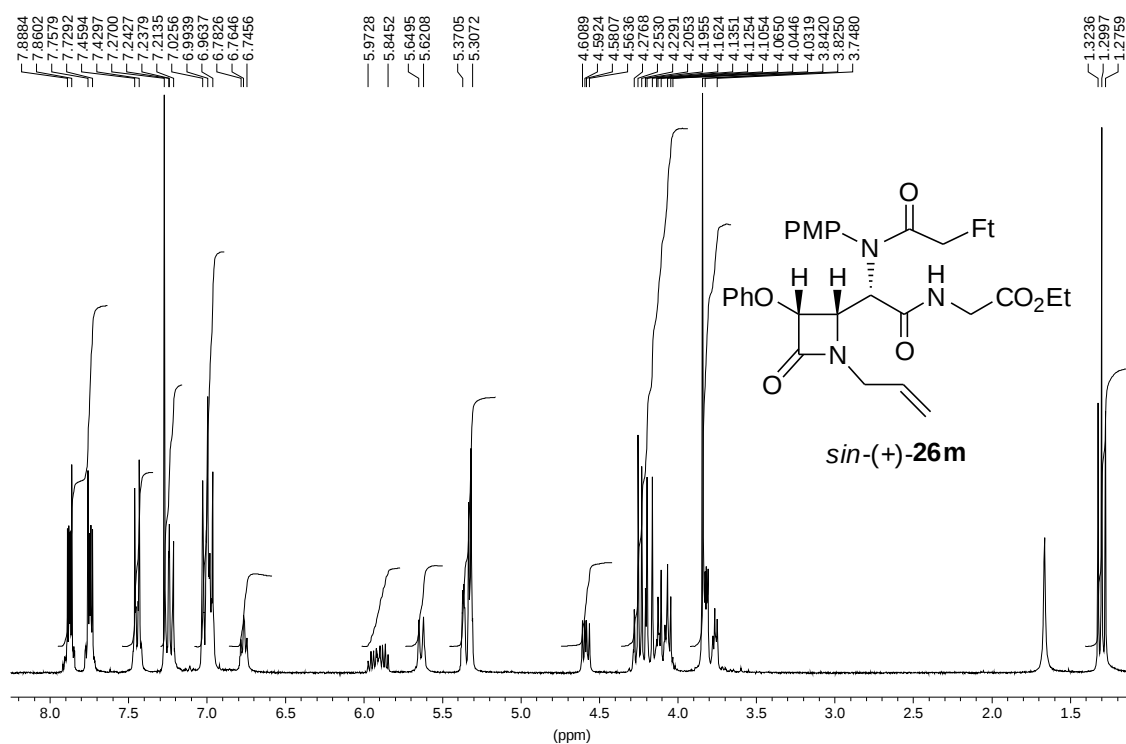
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



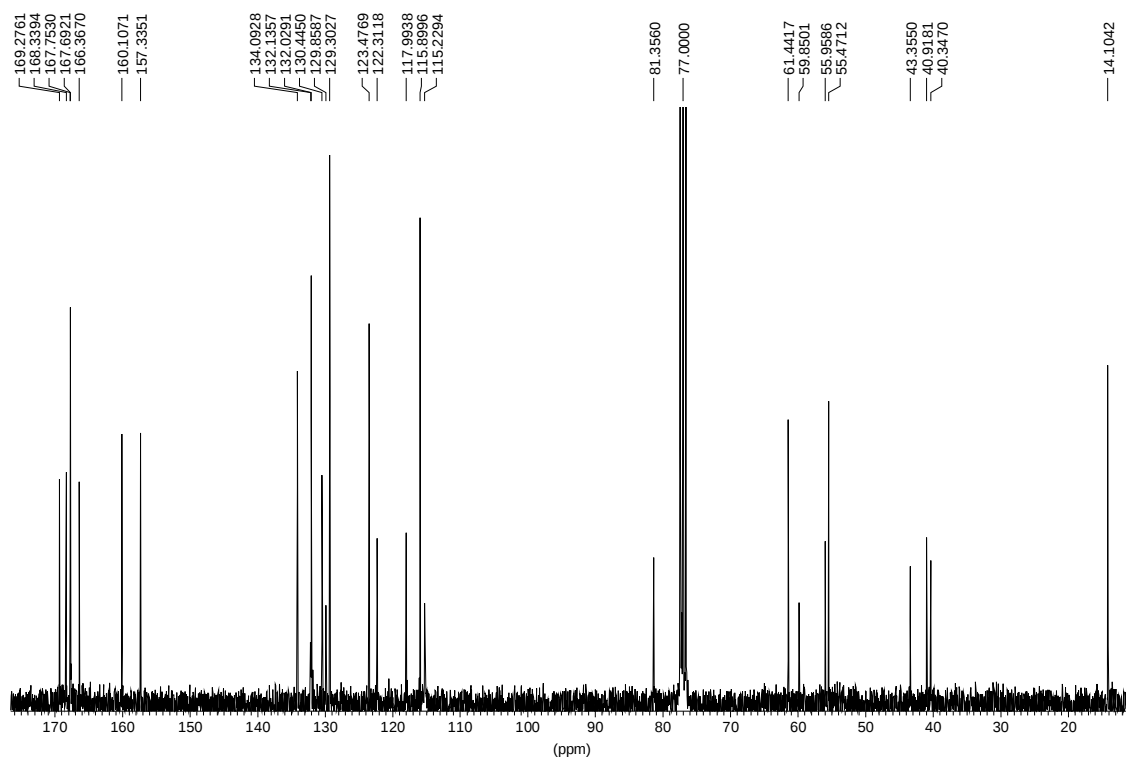
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



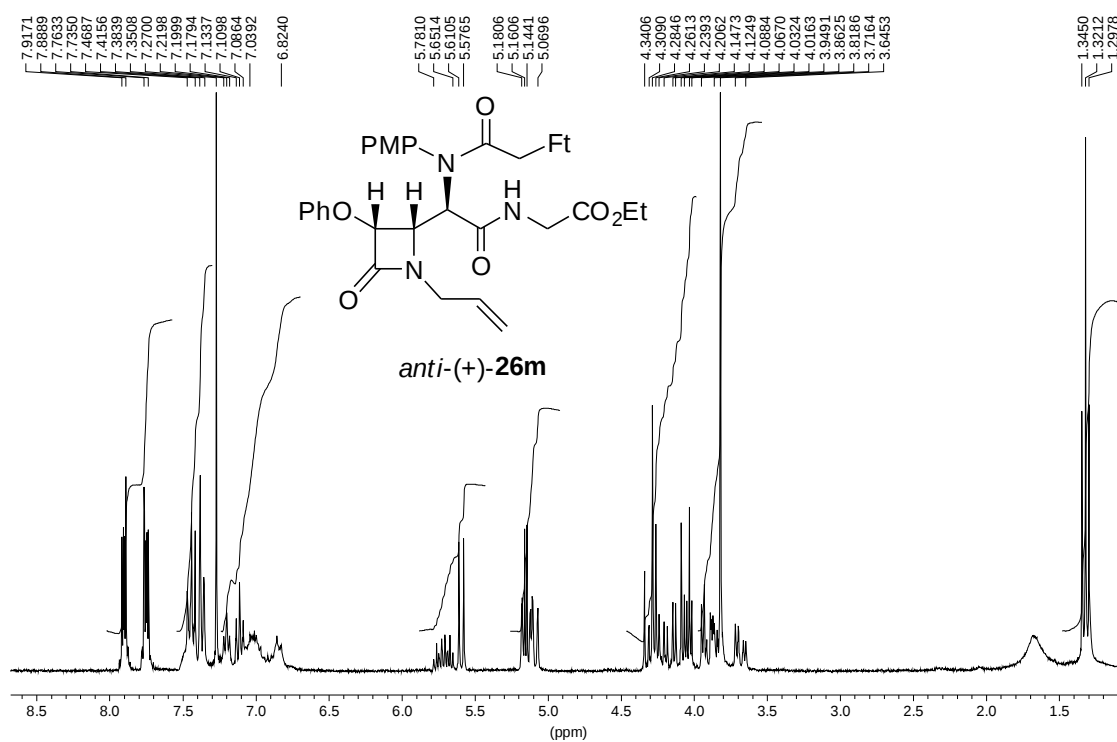
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



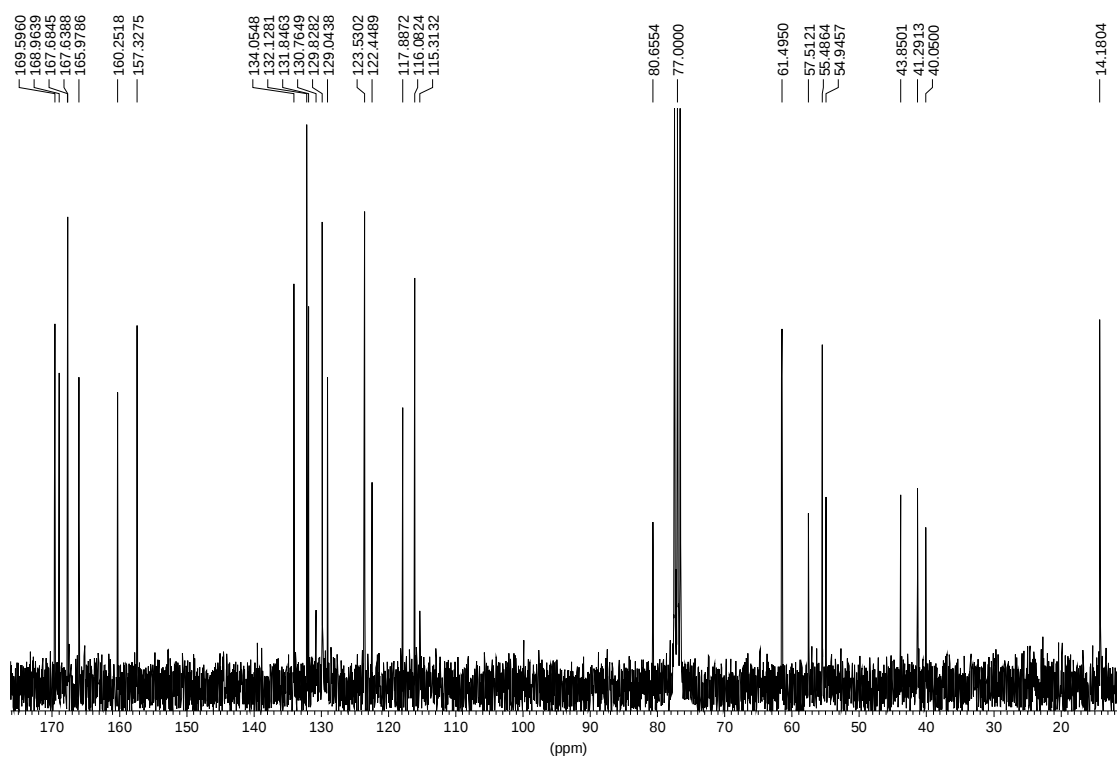
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



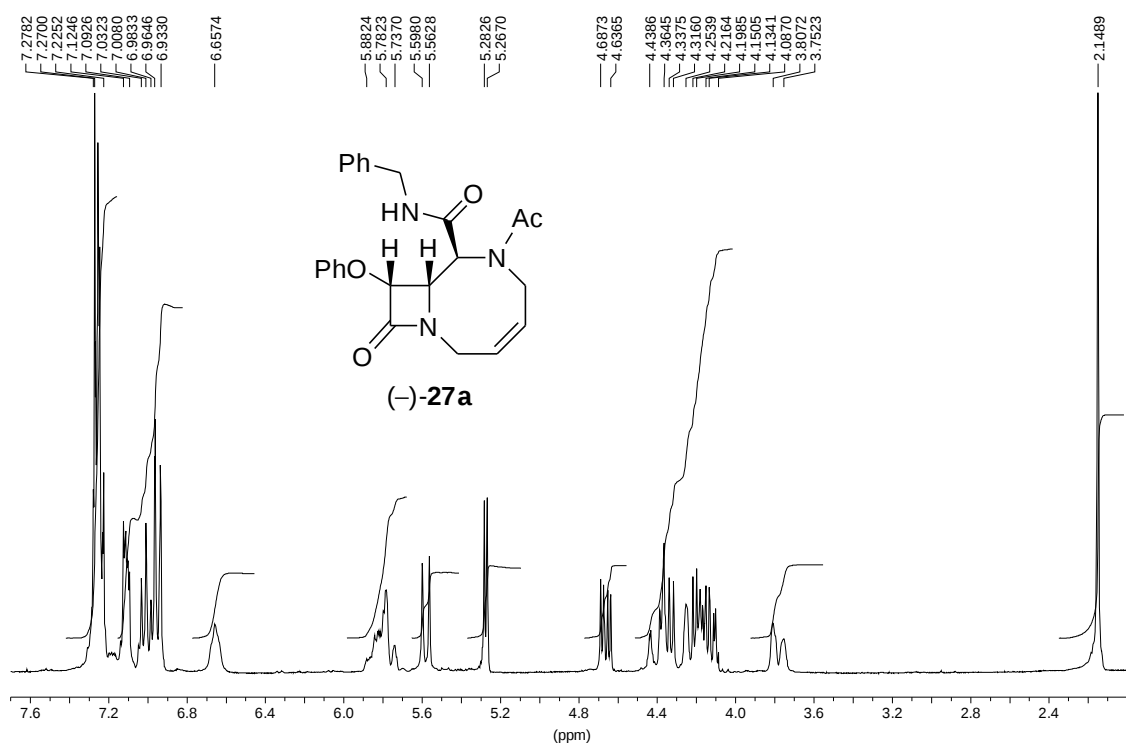
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



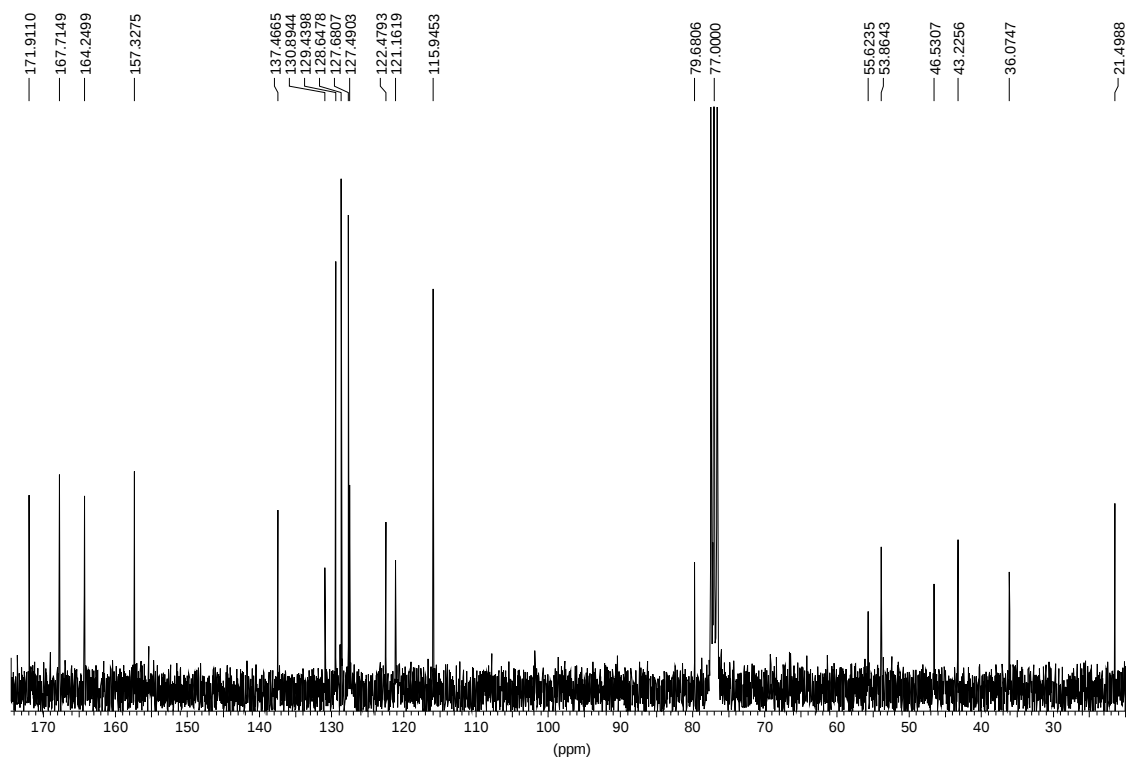
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



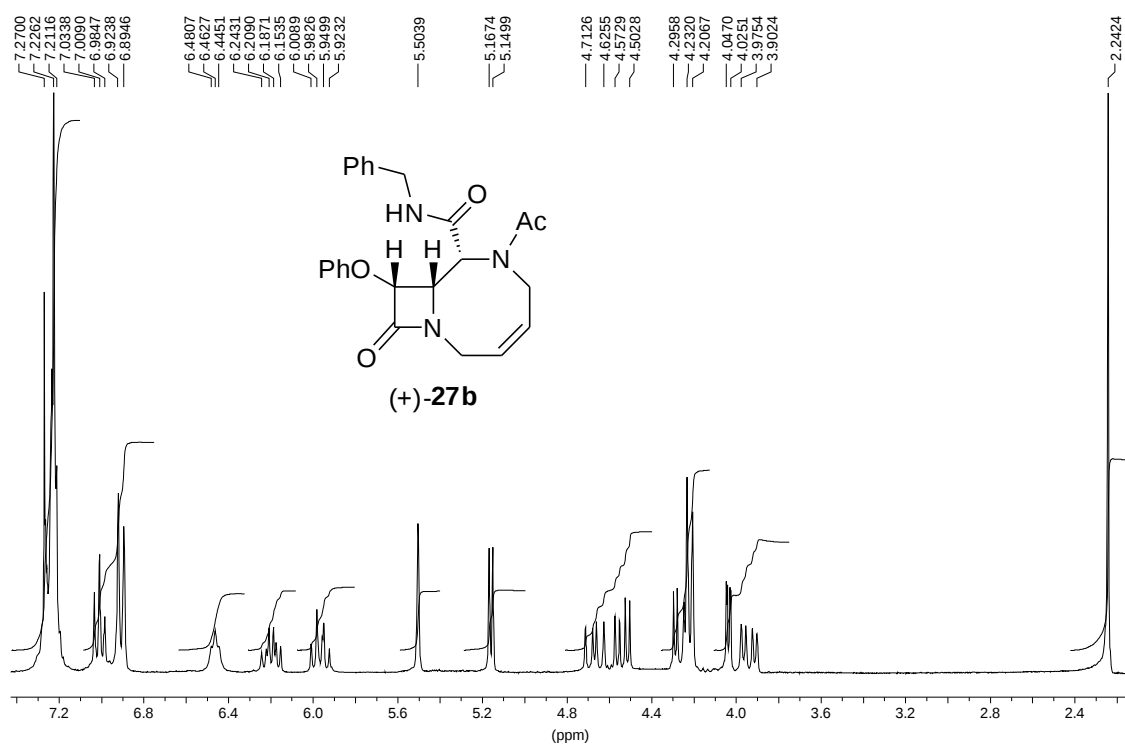
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



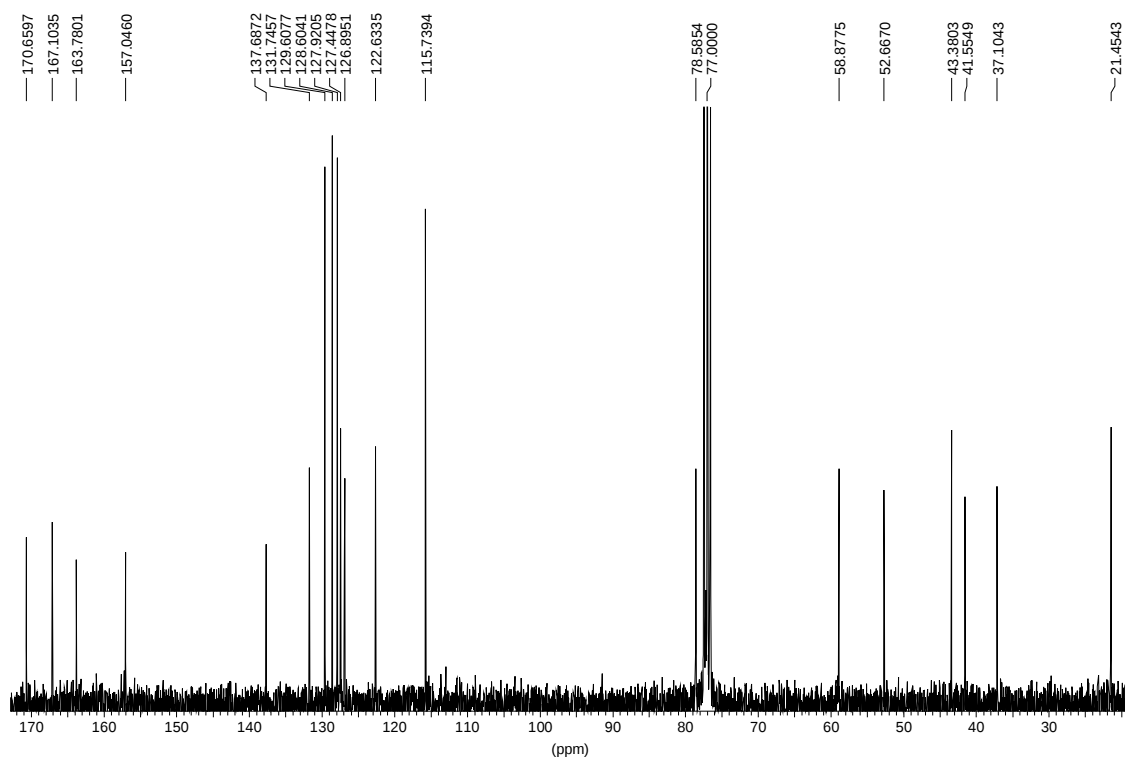
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



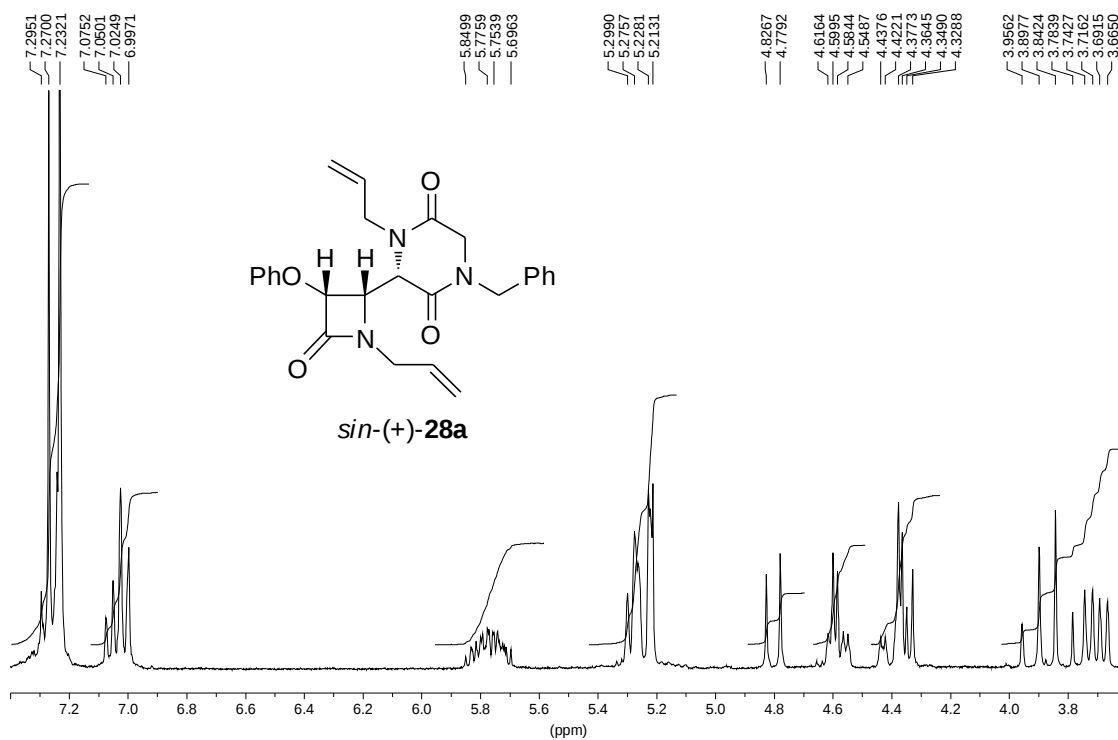
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



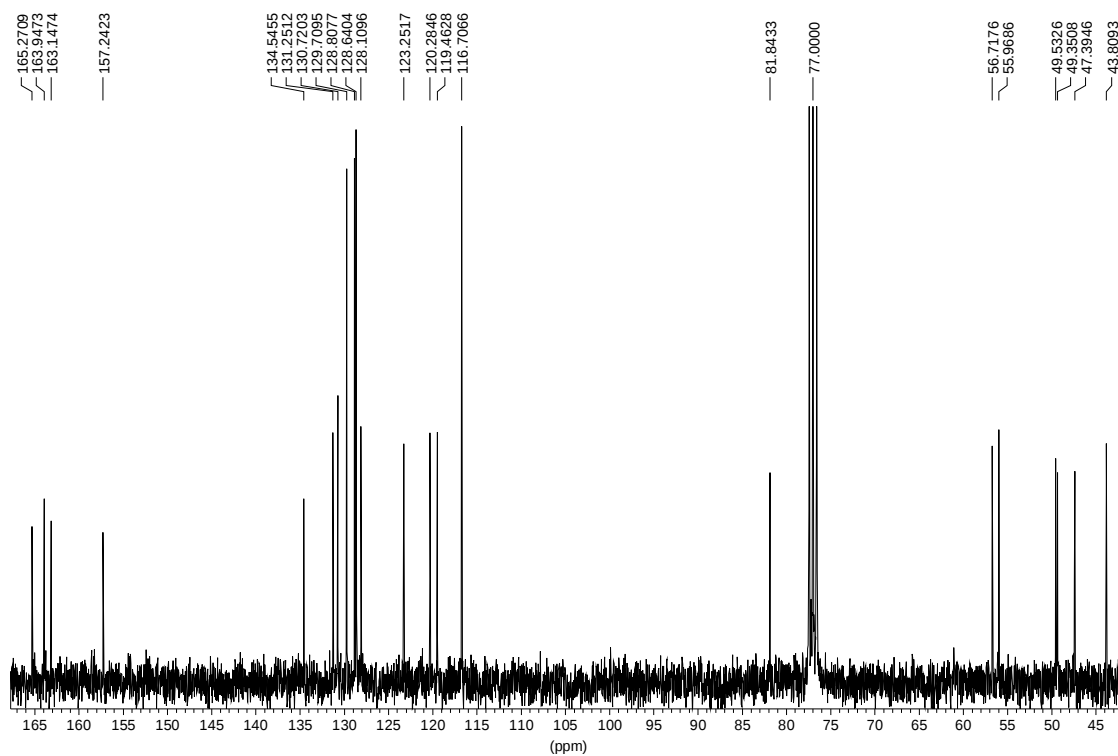
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



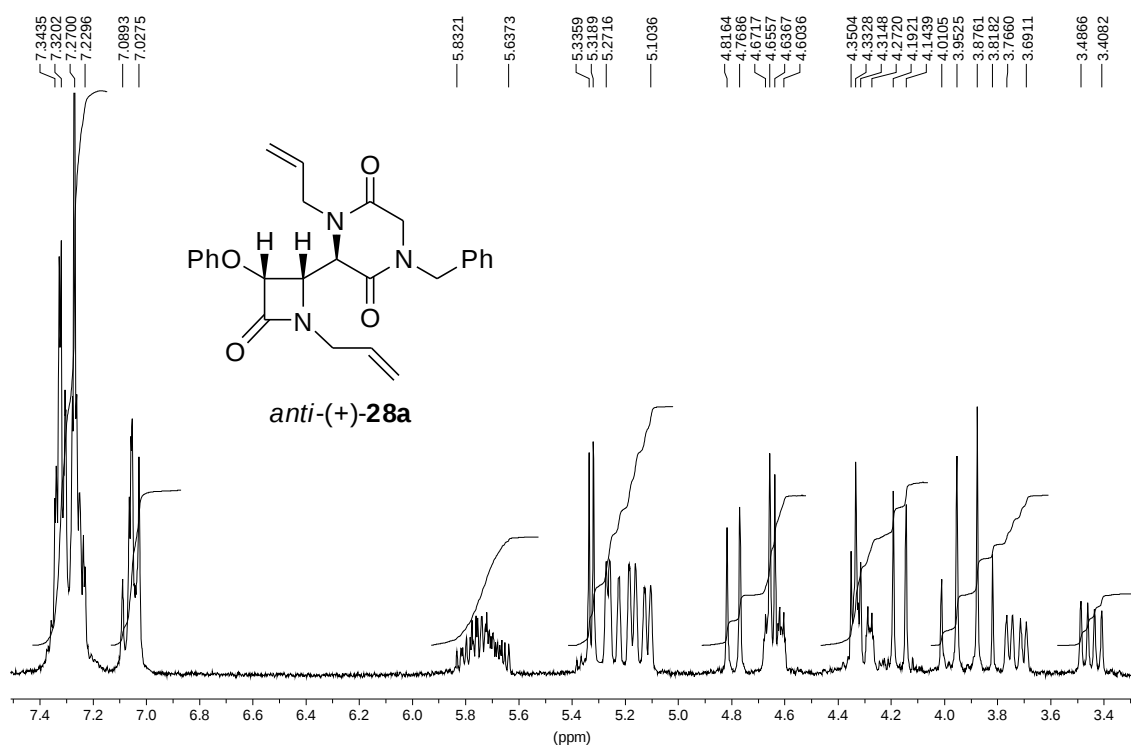
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



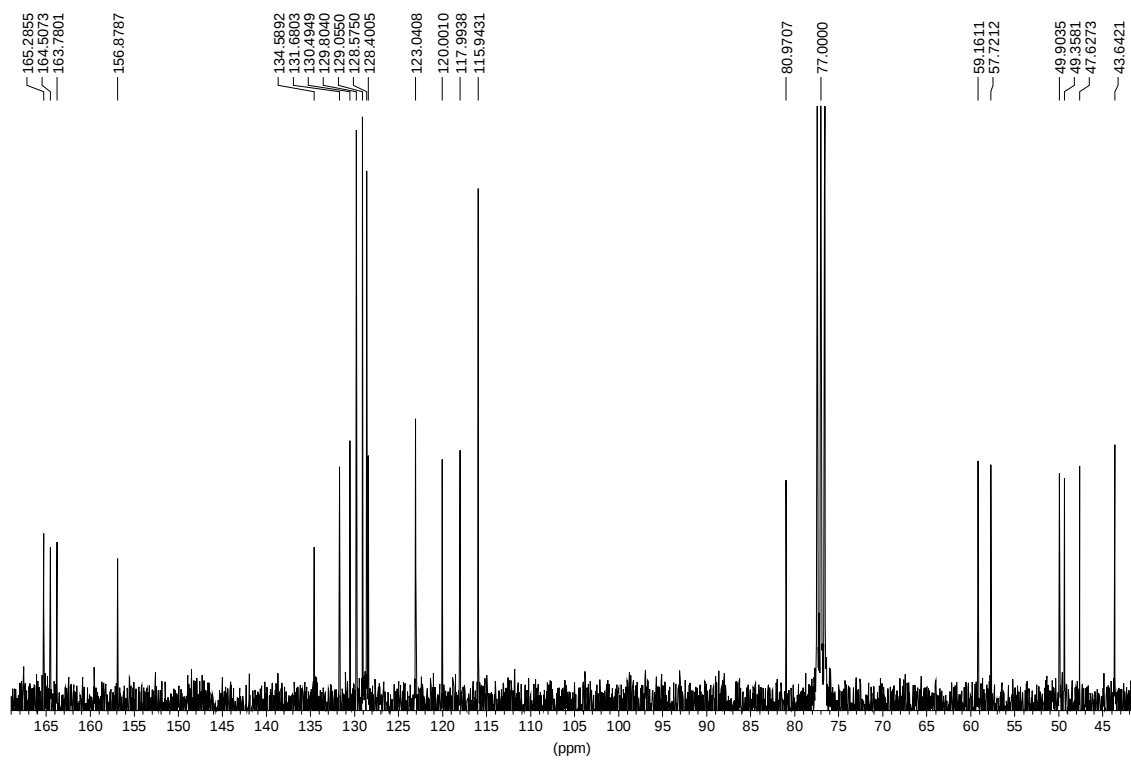
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



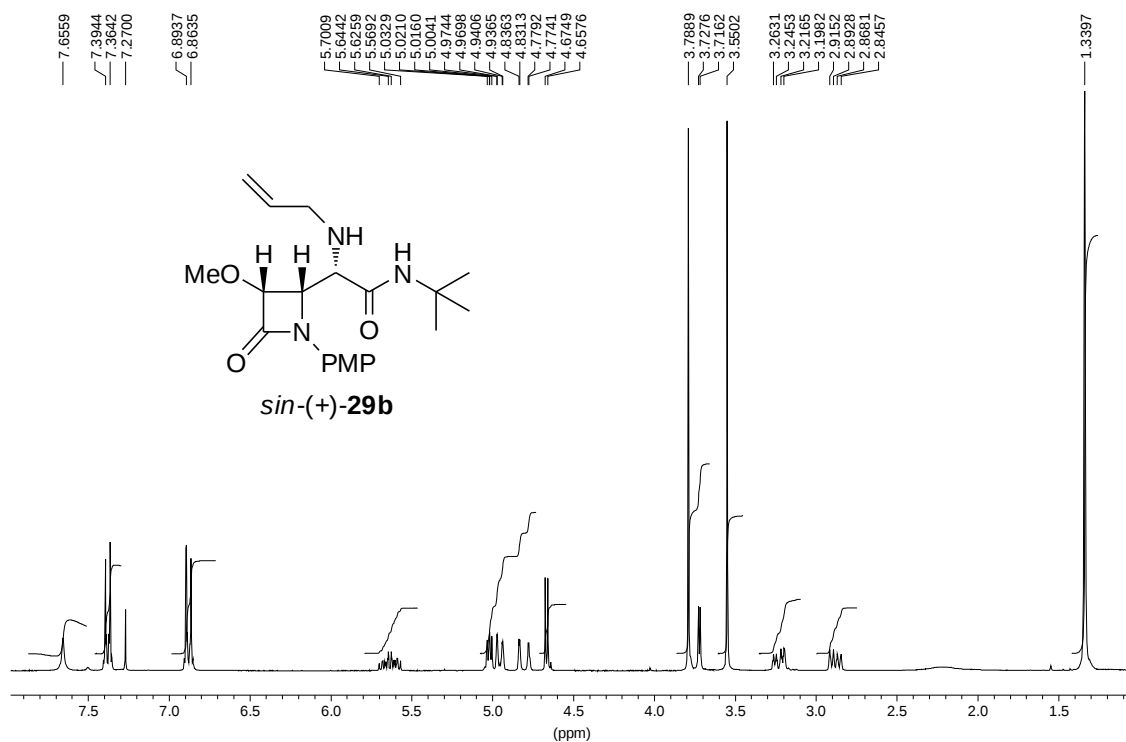
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



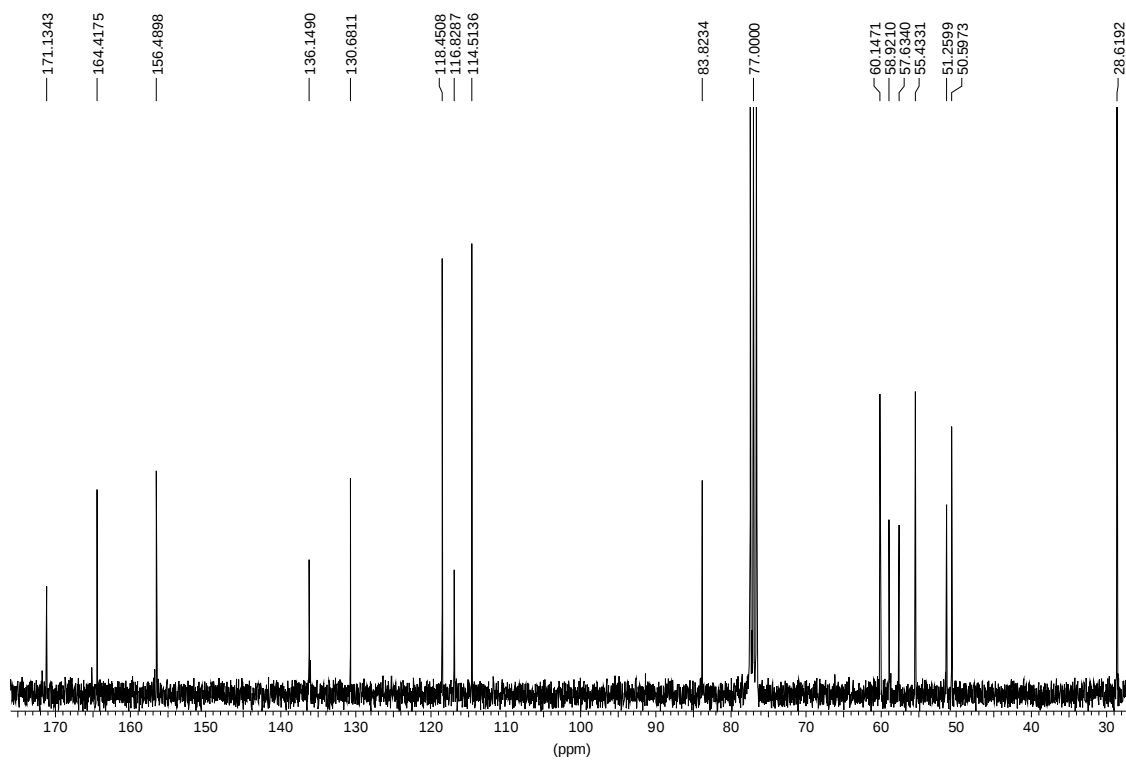
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



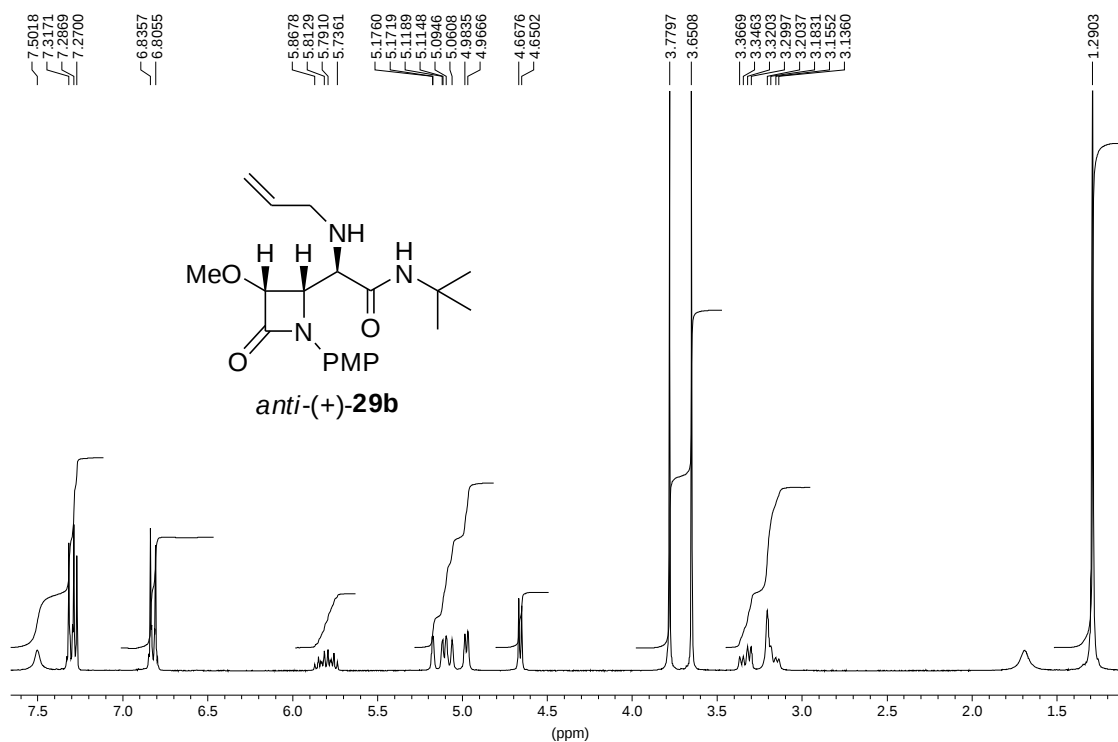
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



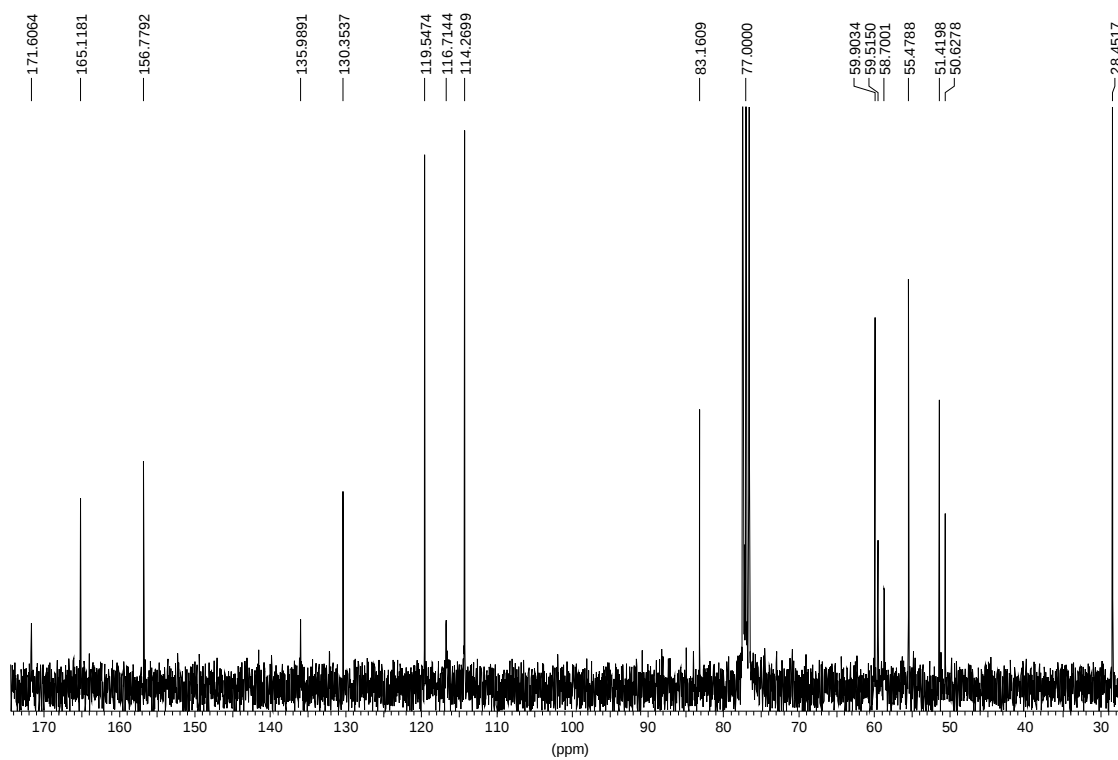
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



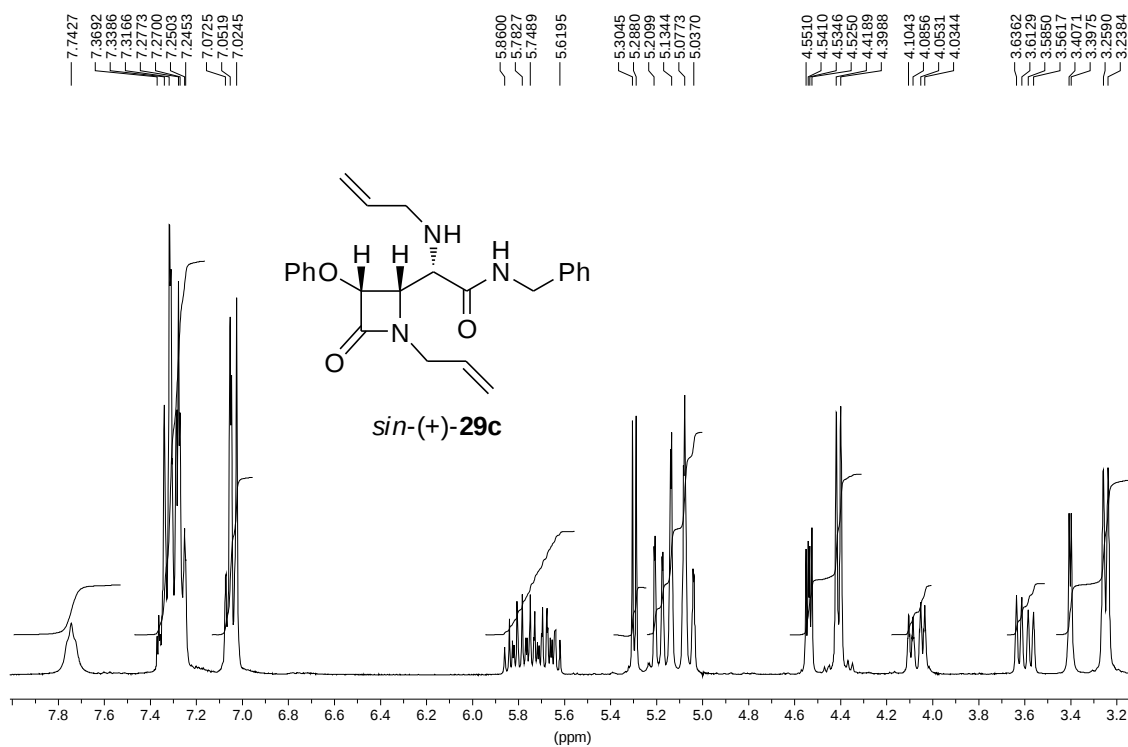
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



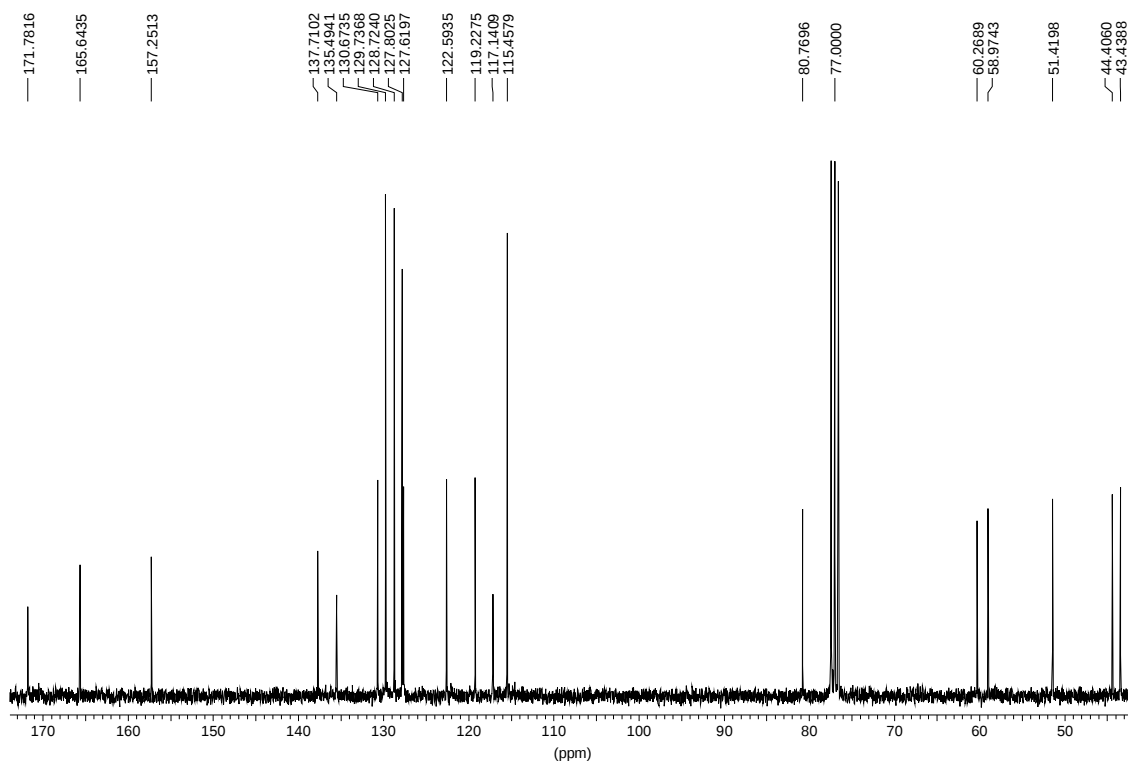
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



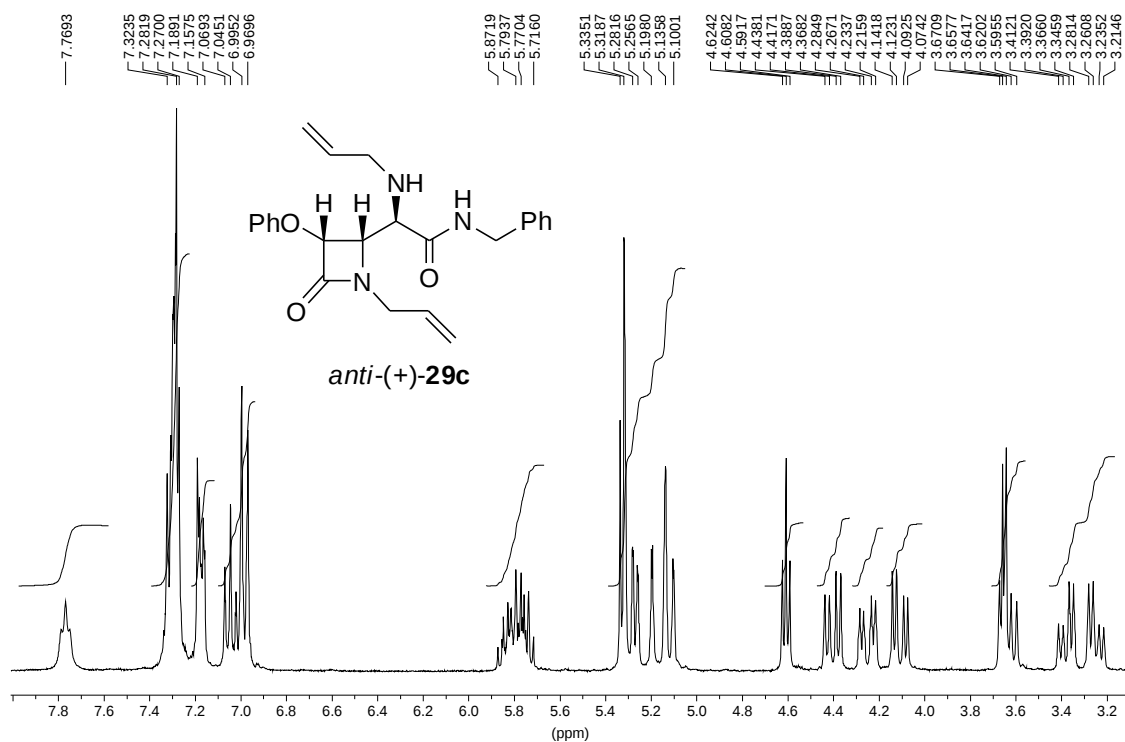
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



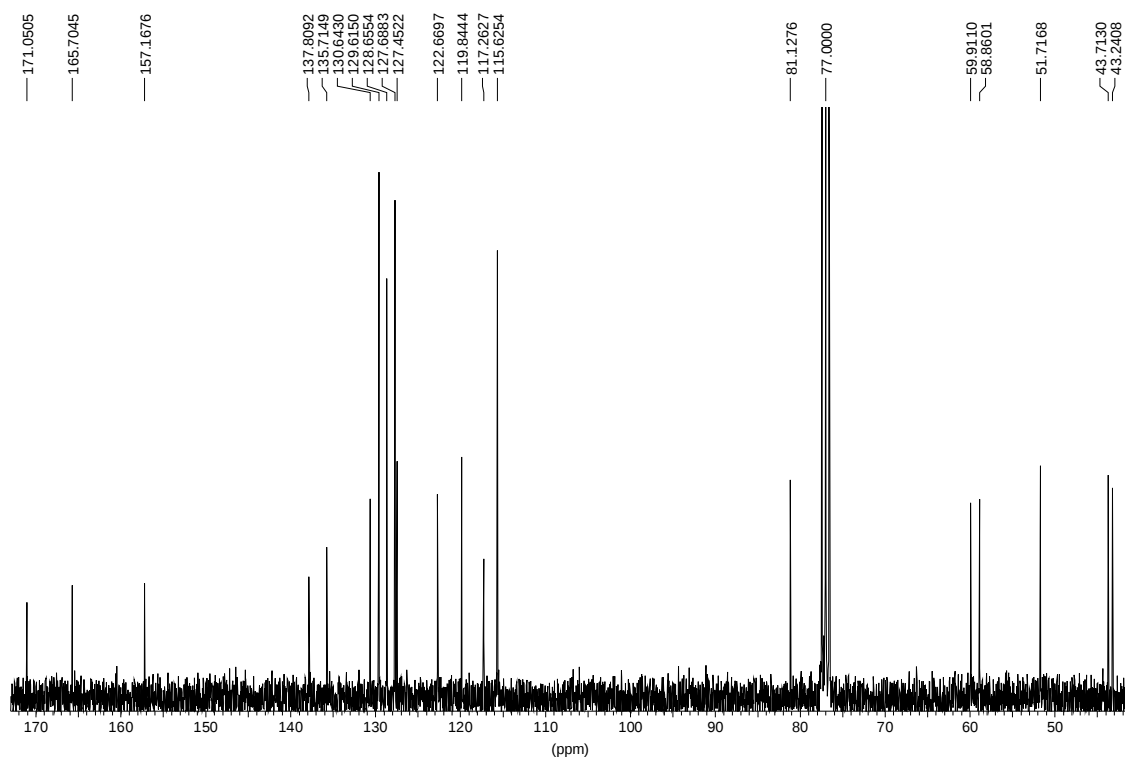
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



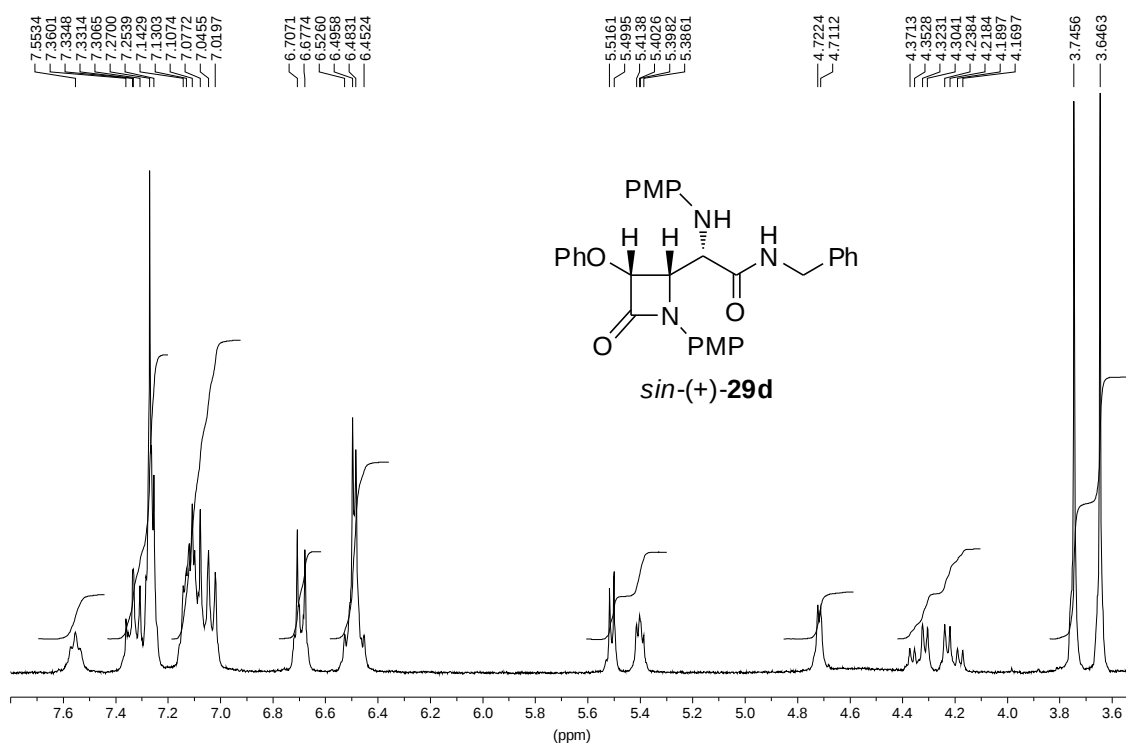
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



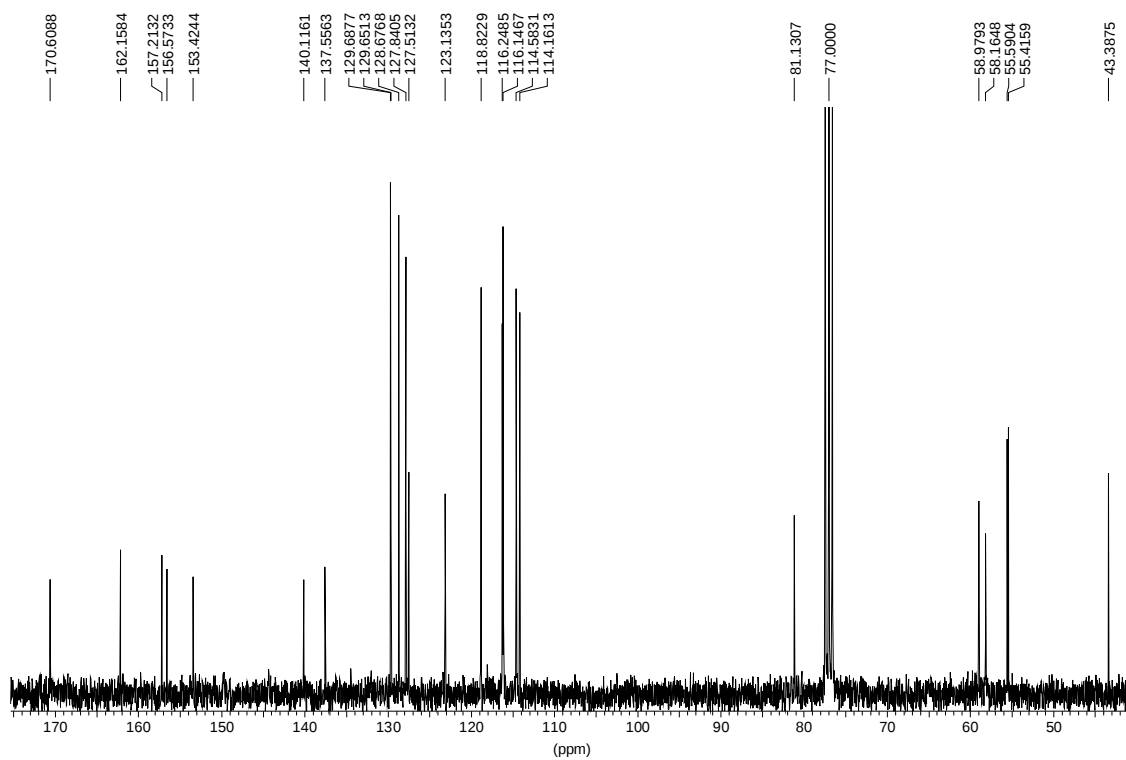
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



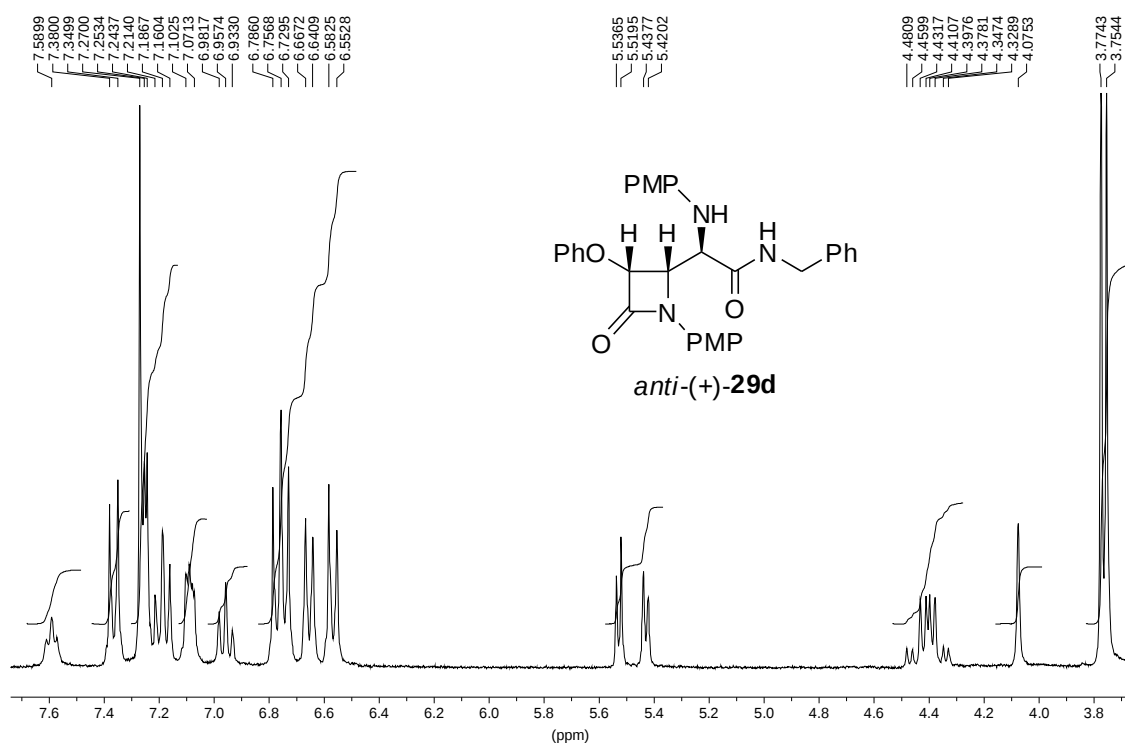
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



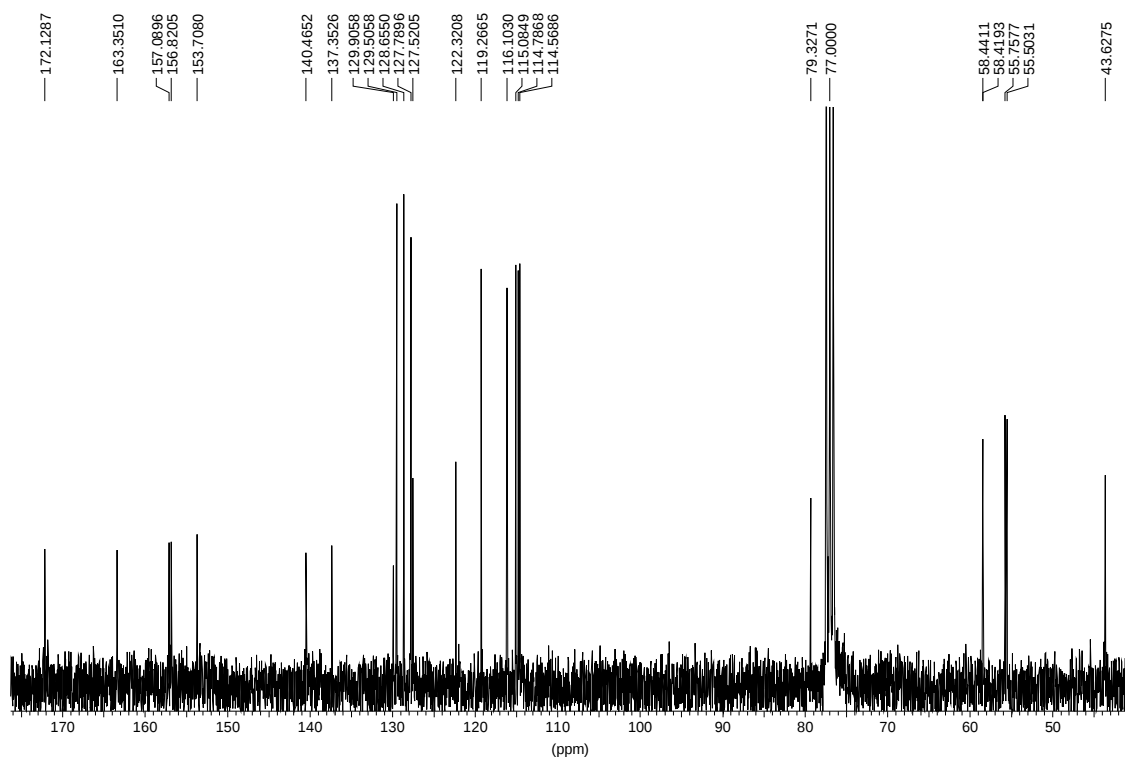
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



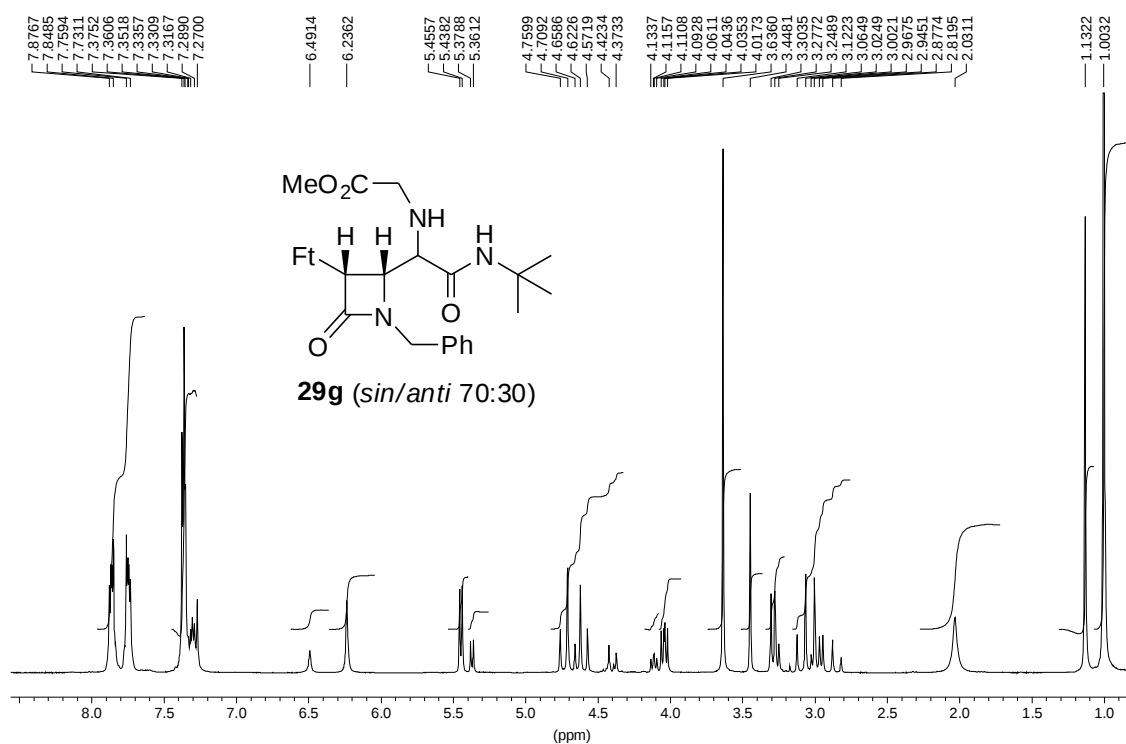
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



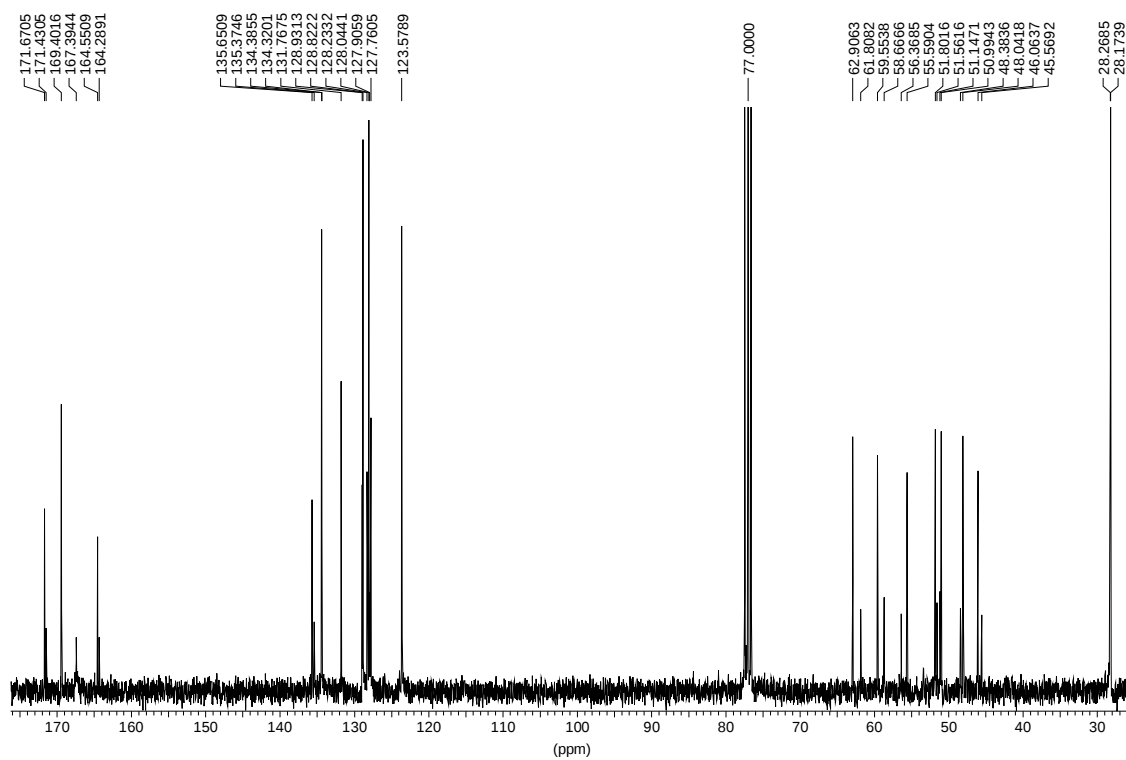
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



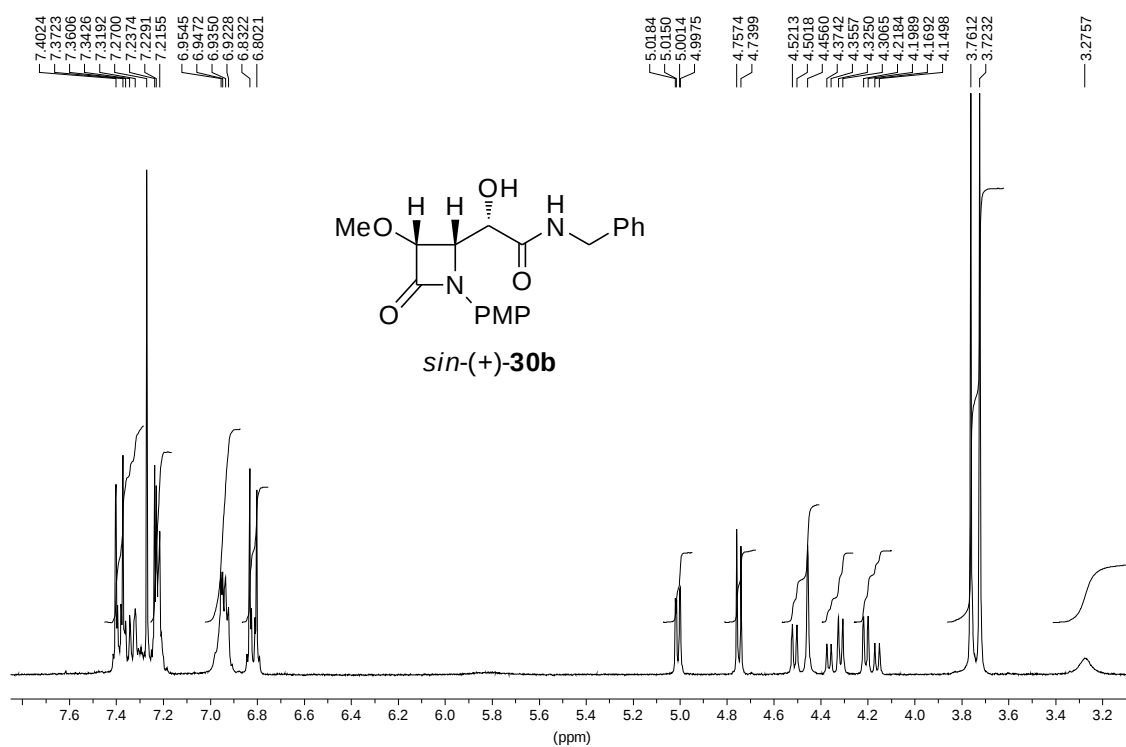
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



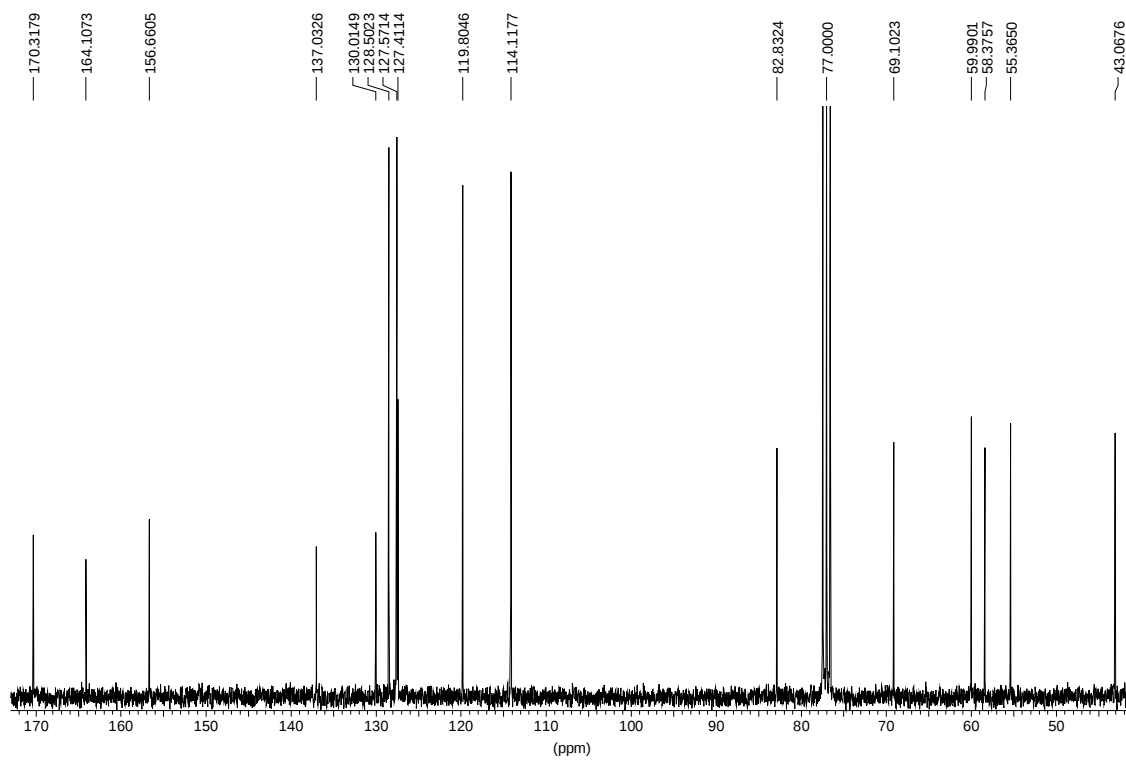
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



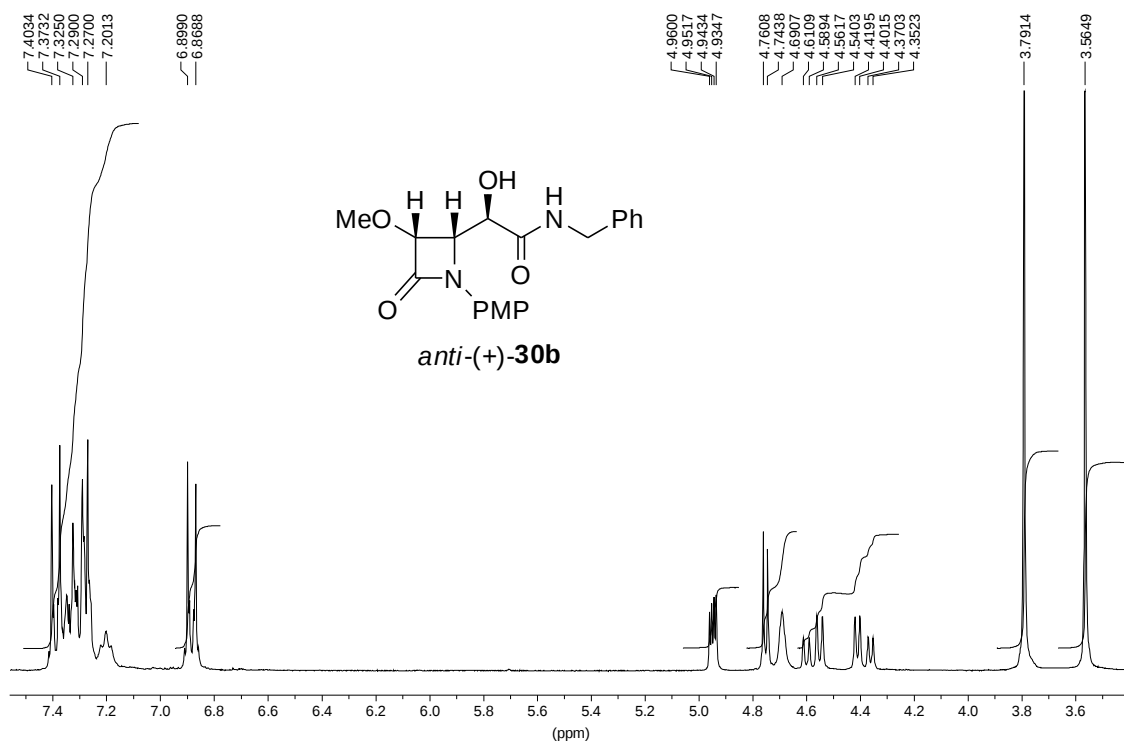
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



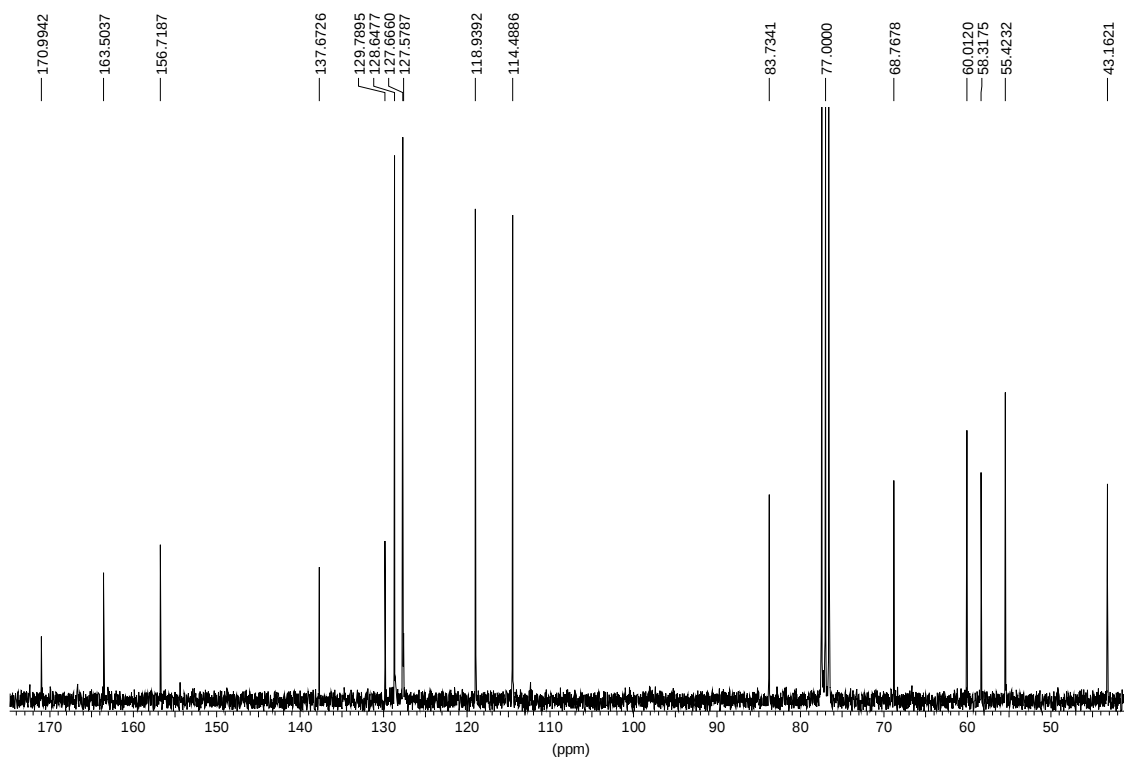
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



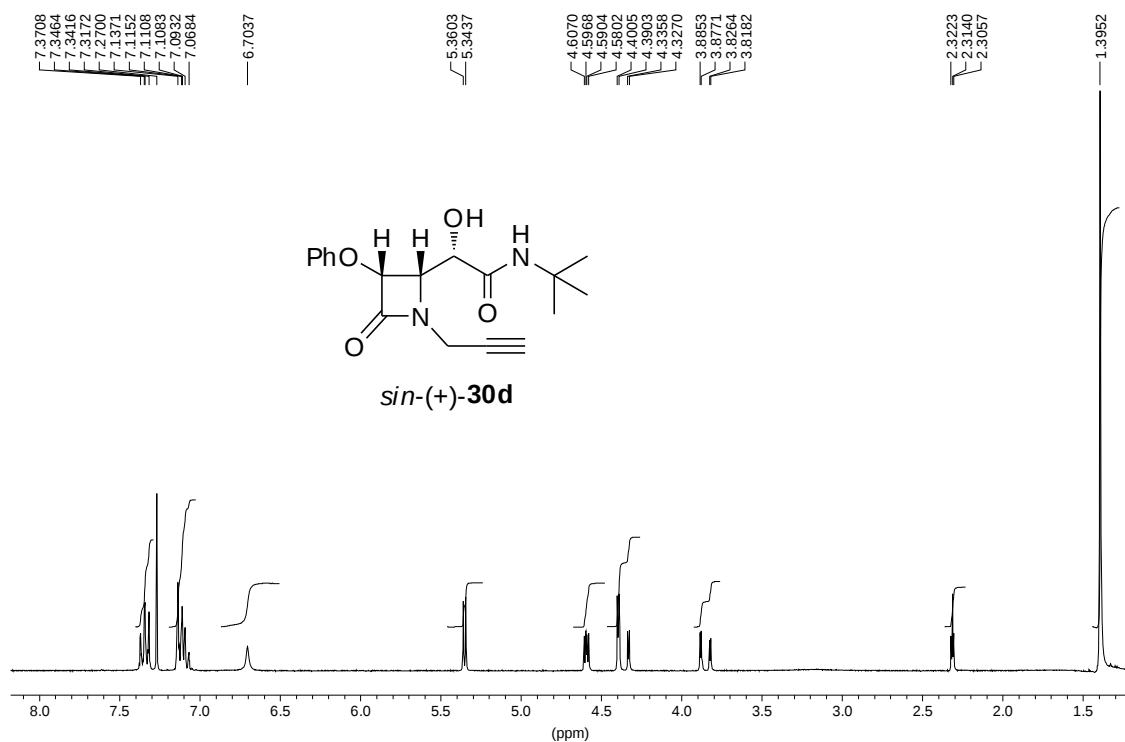
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



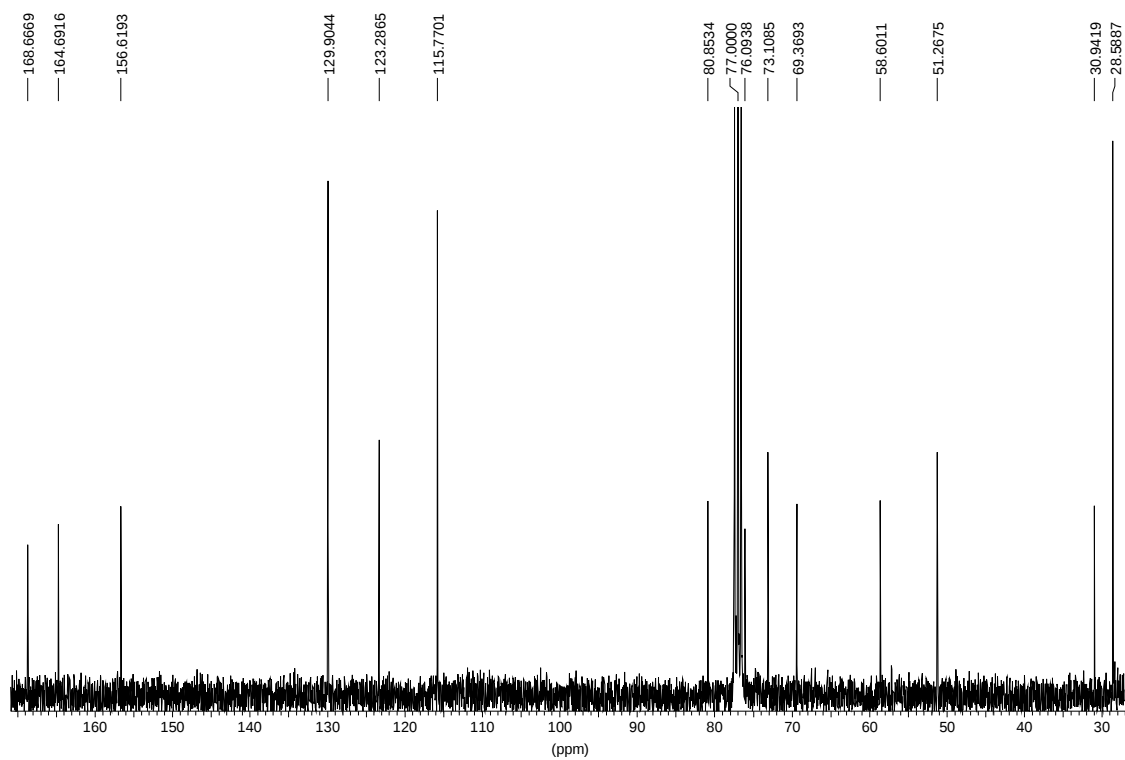
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



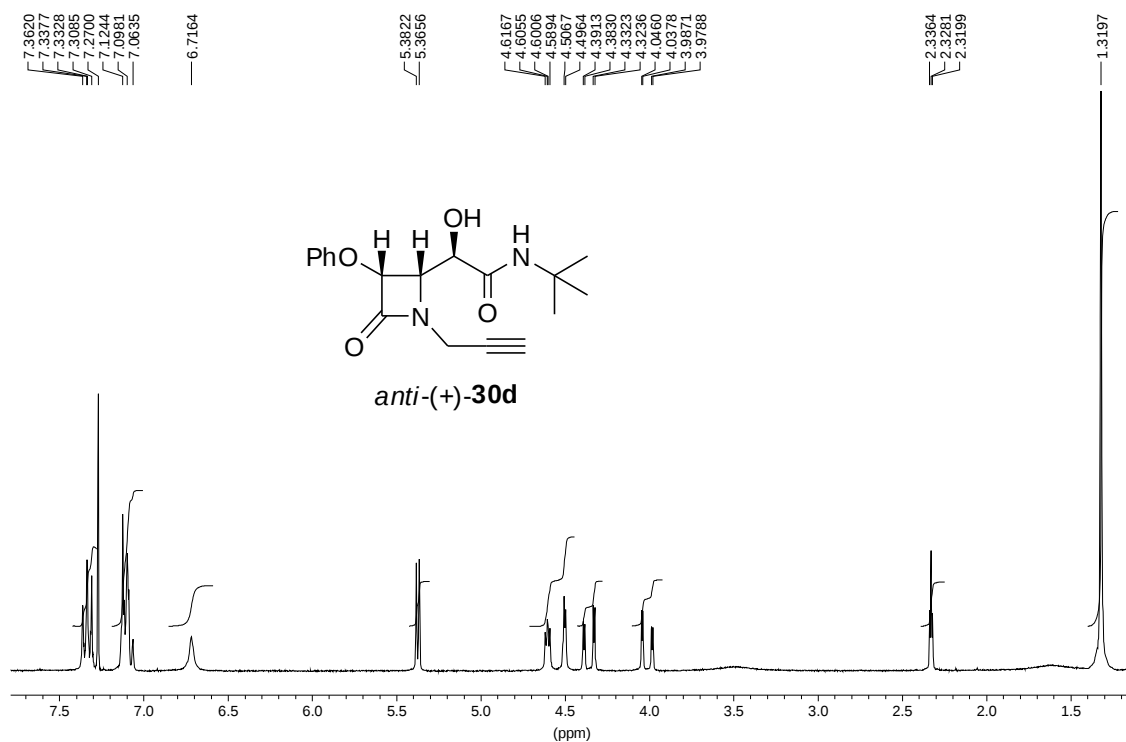
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



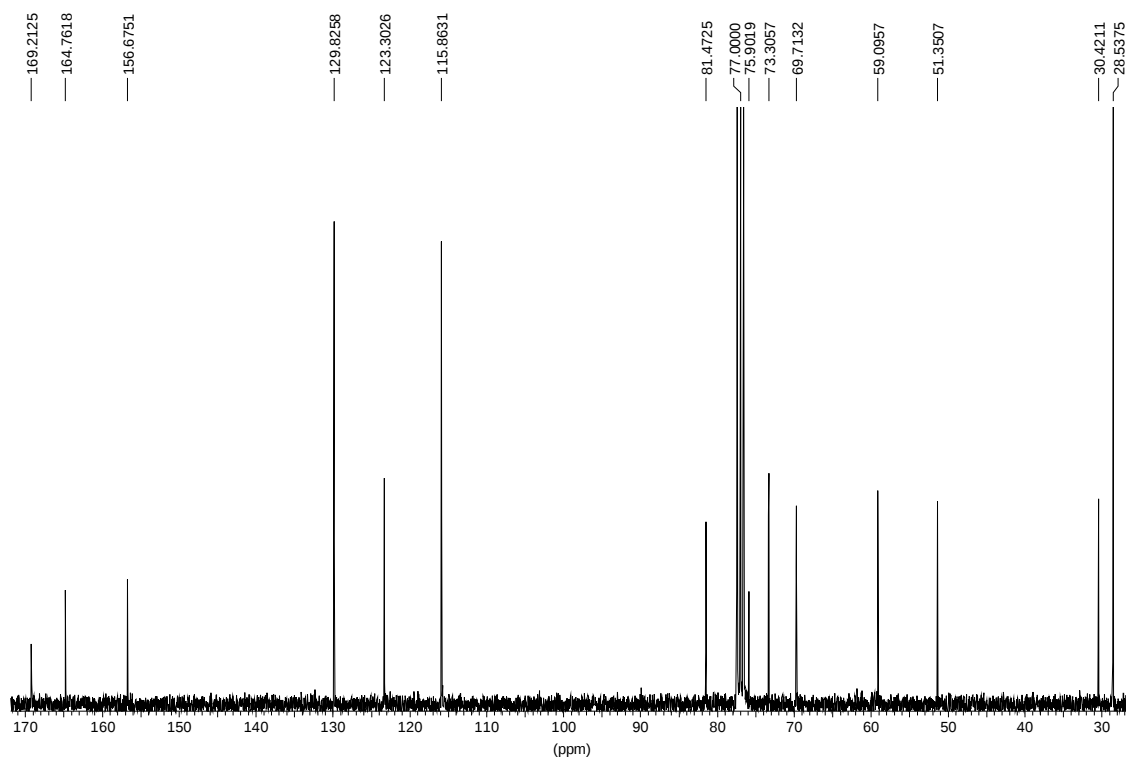
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



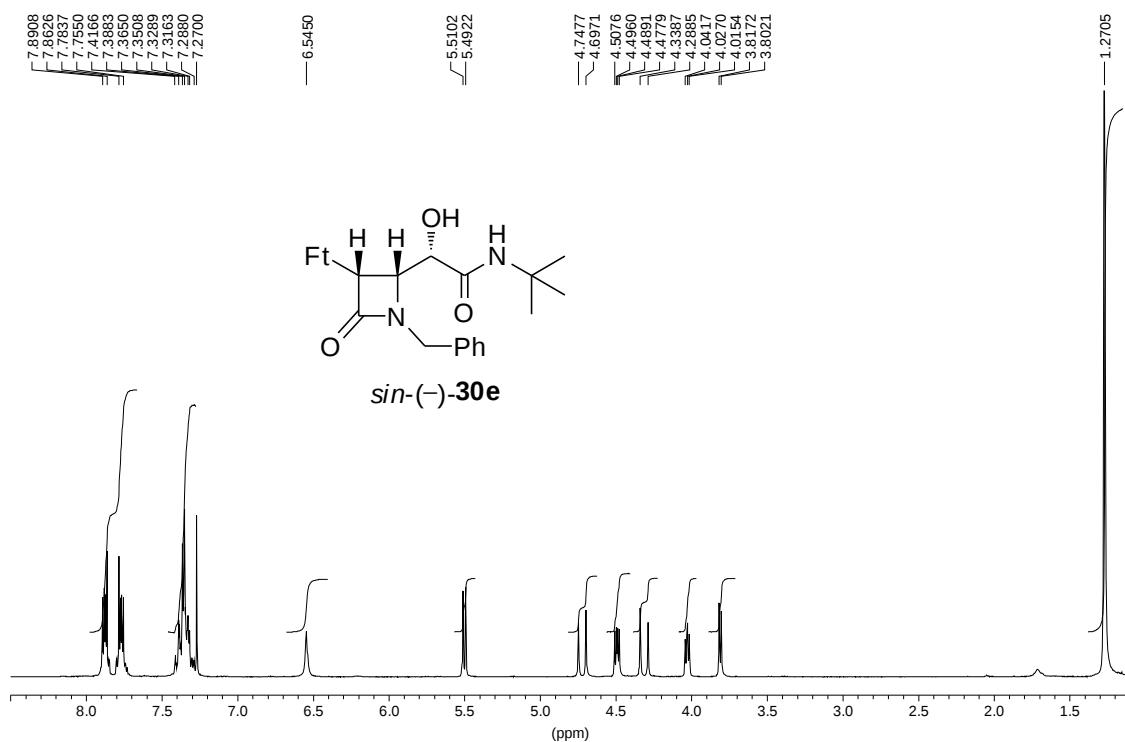
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



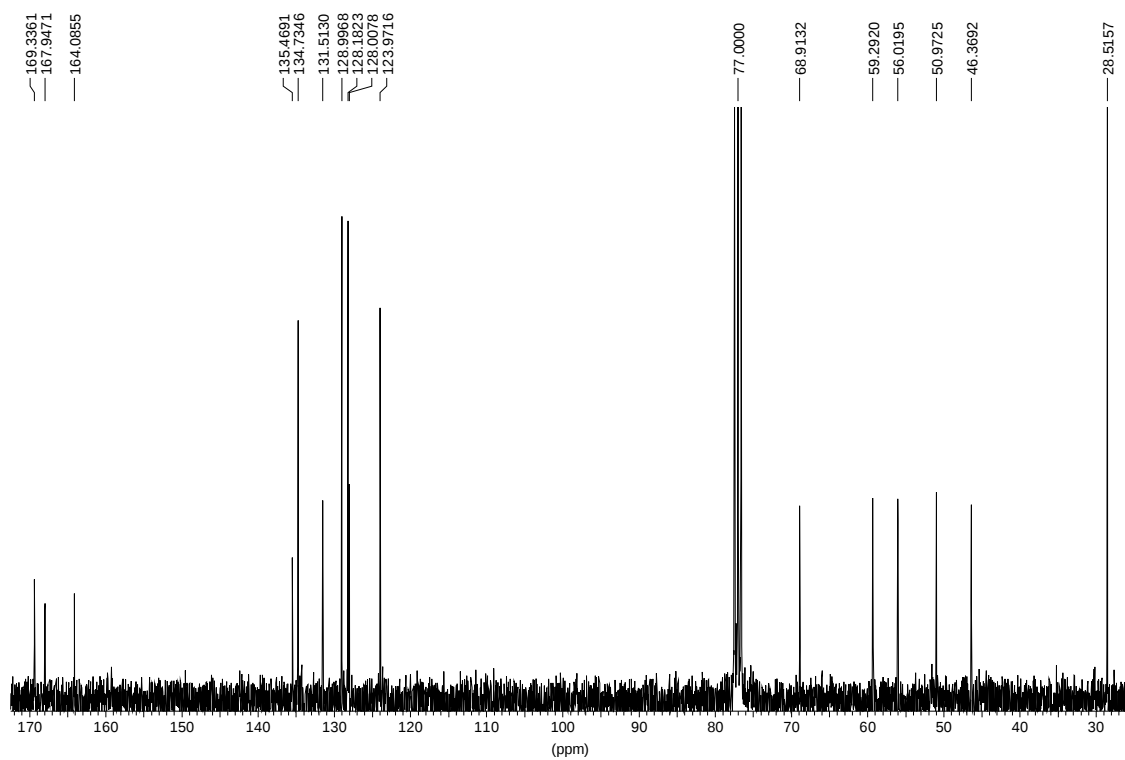
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



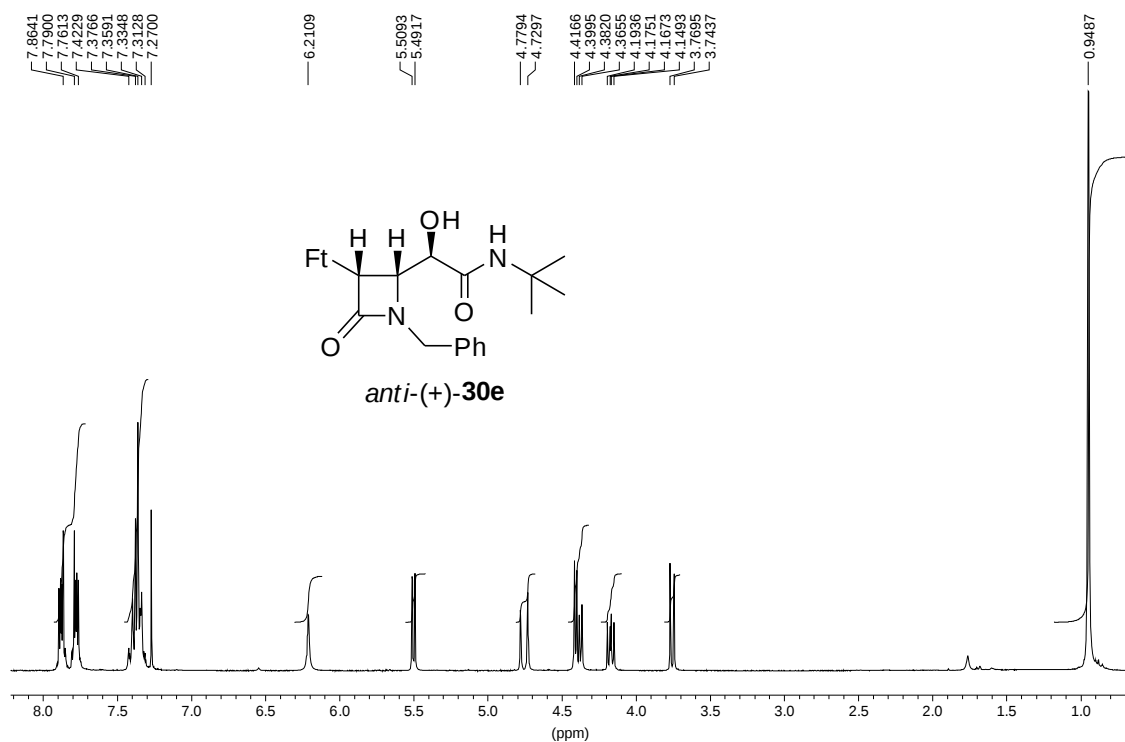
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



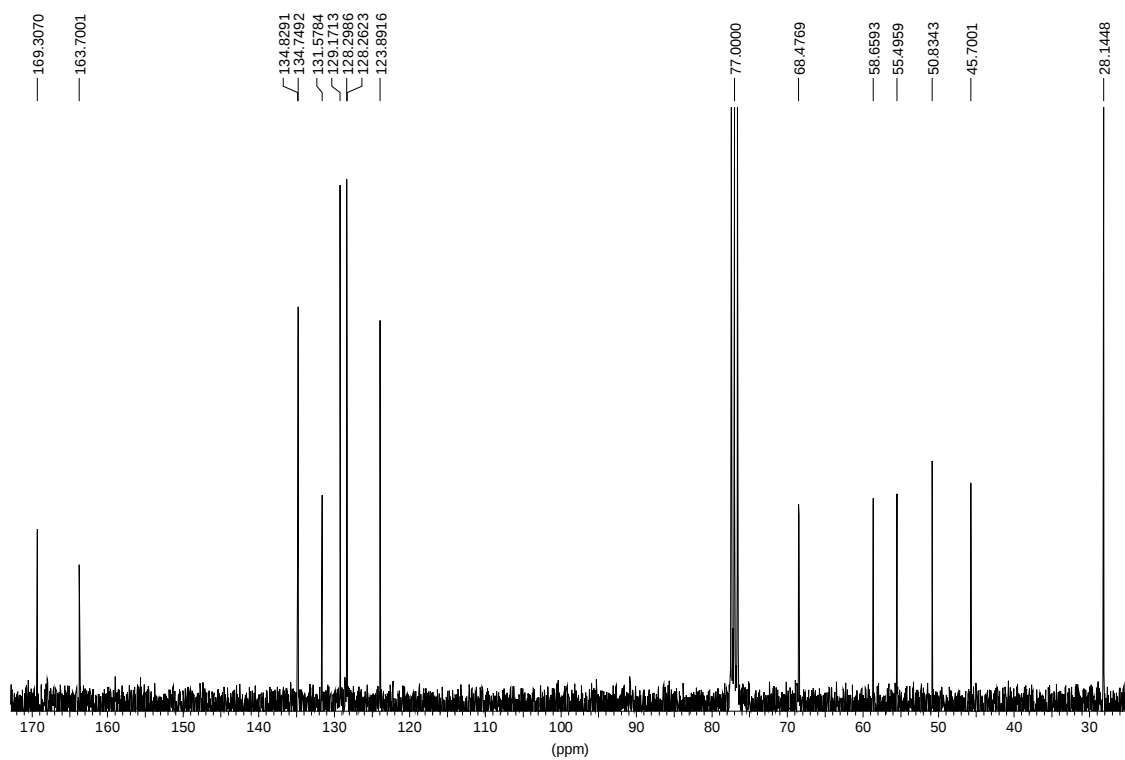
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



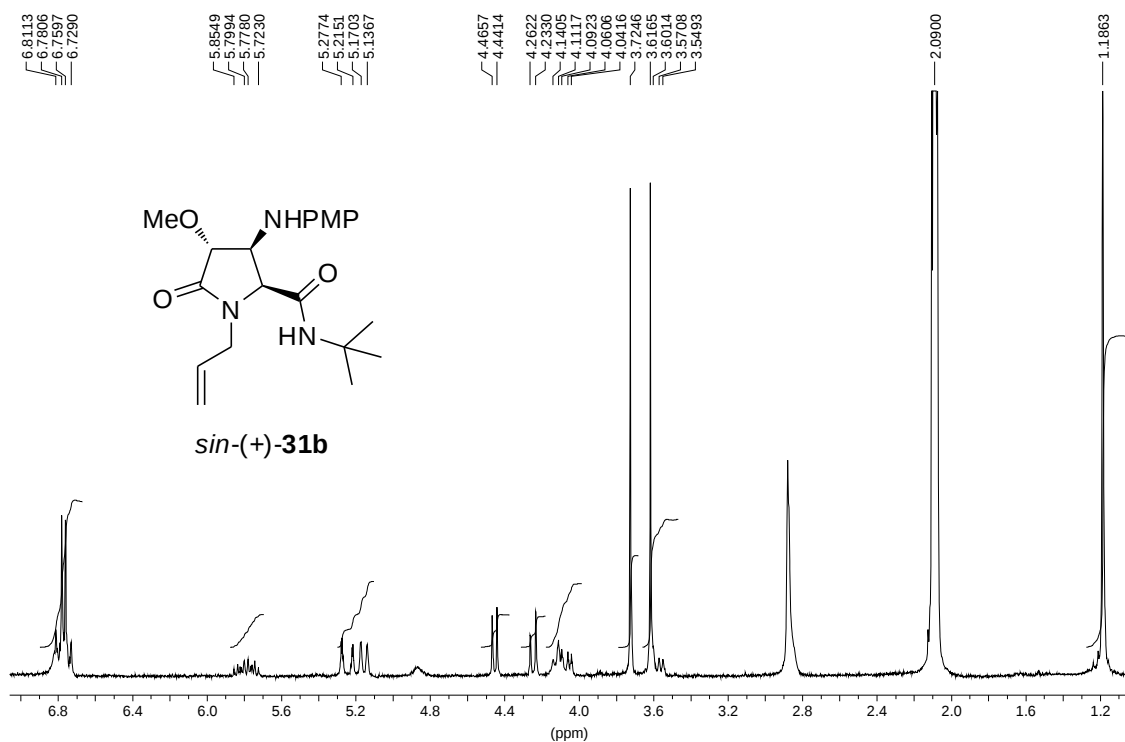
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



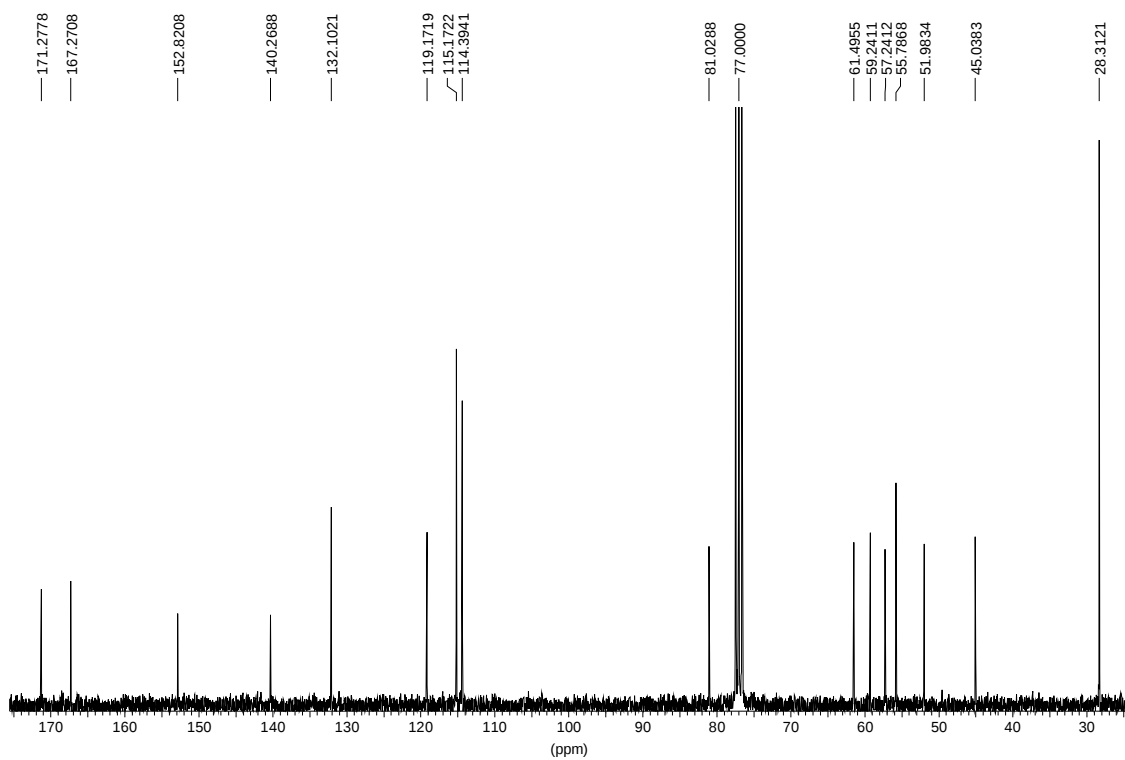
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



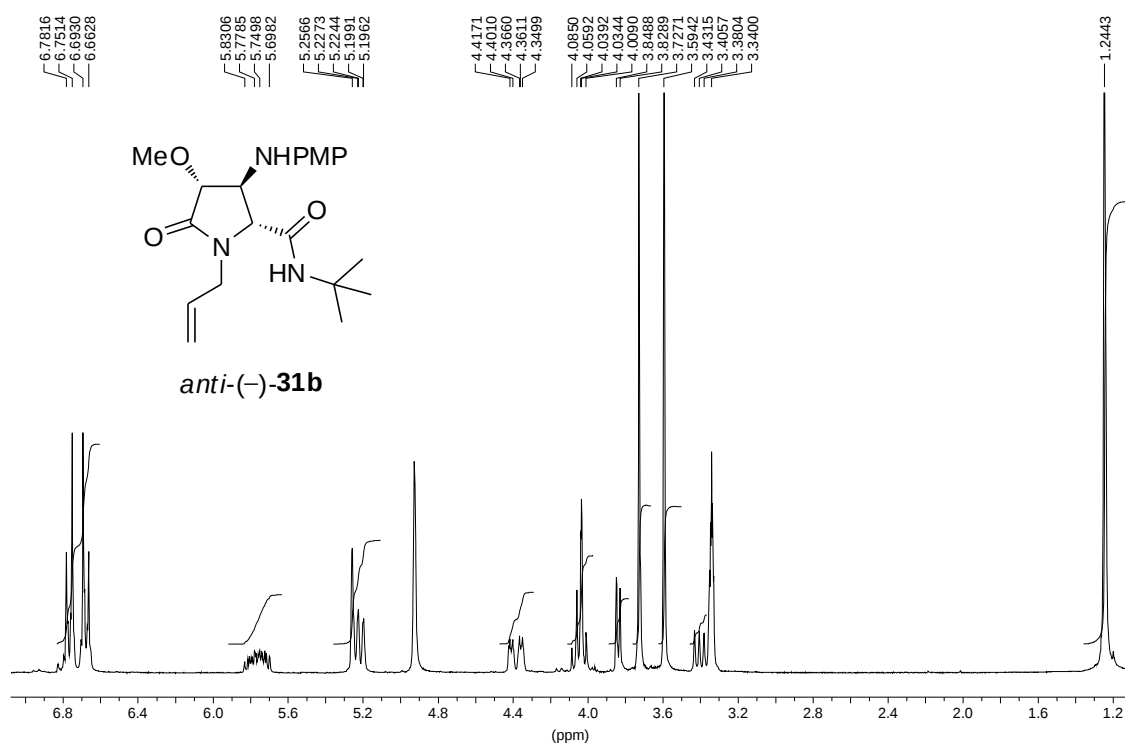
300 MHz (d^6 -acetona - 25°C)



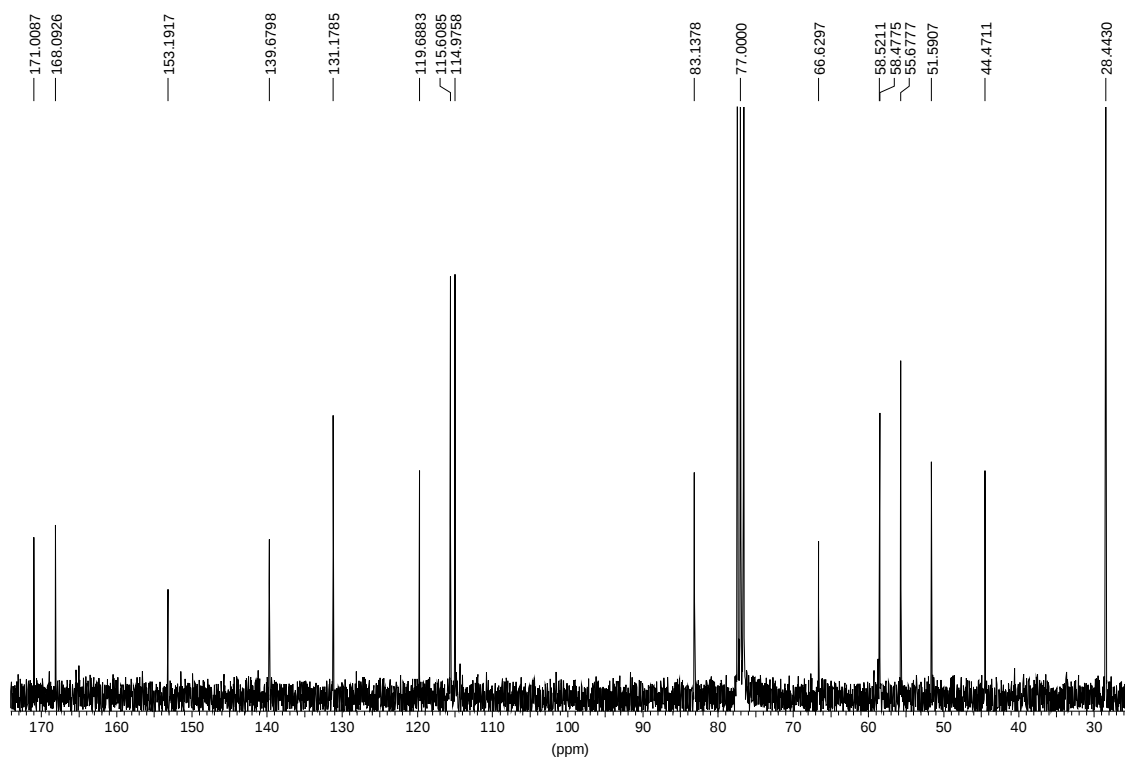
75 MHz ($CDCl_3$ - 25°C)



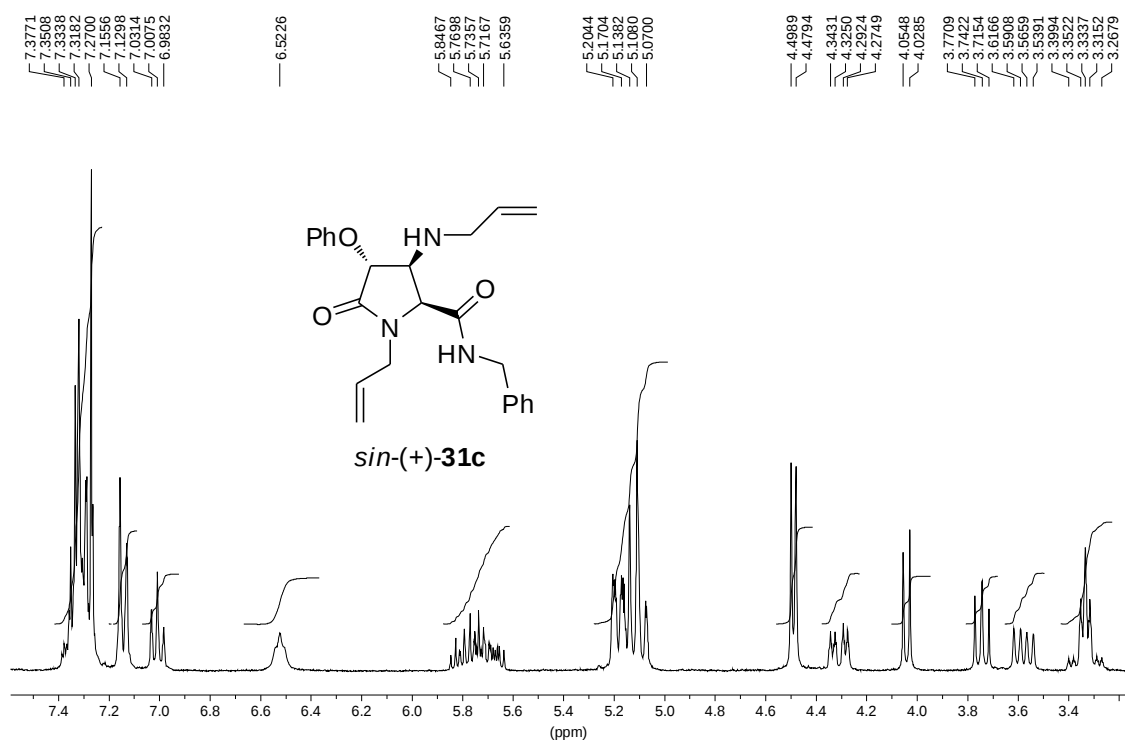
300 MHz (CD₃OD - 25°C)



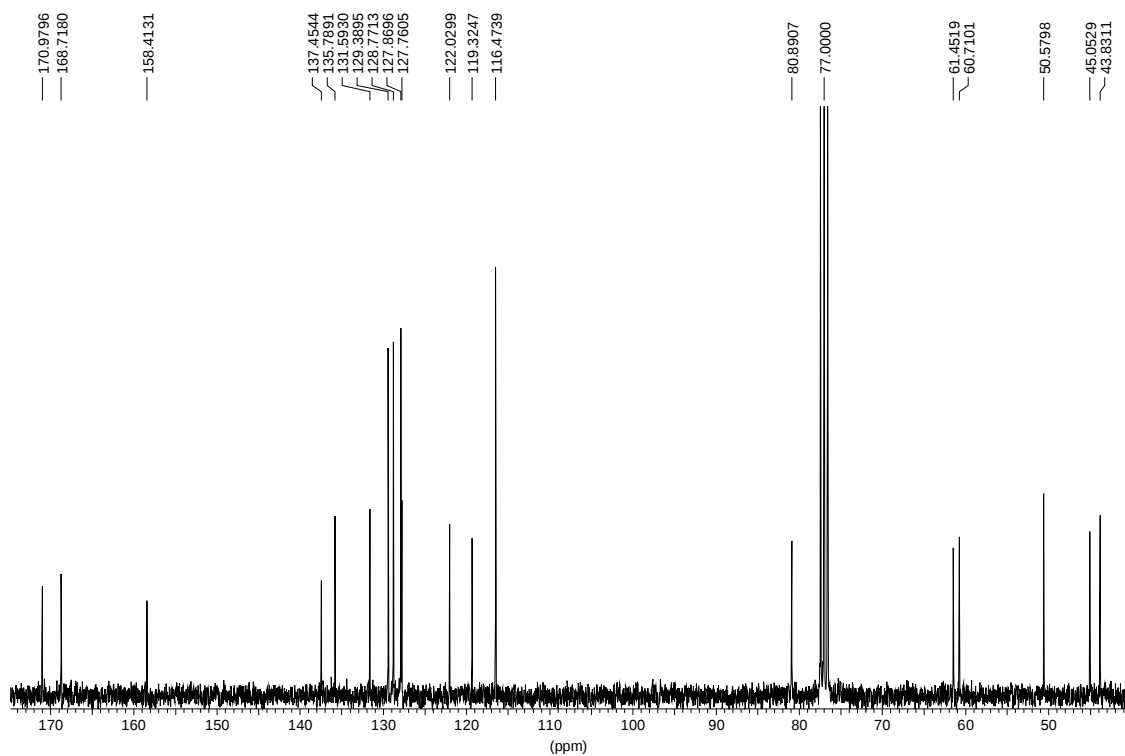
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



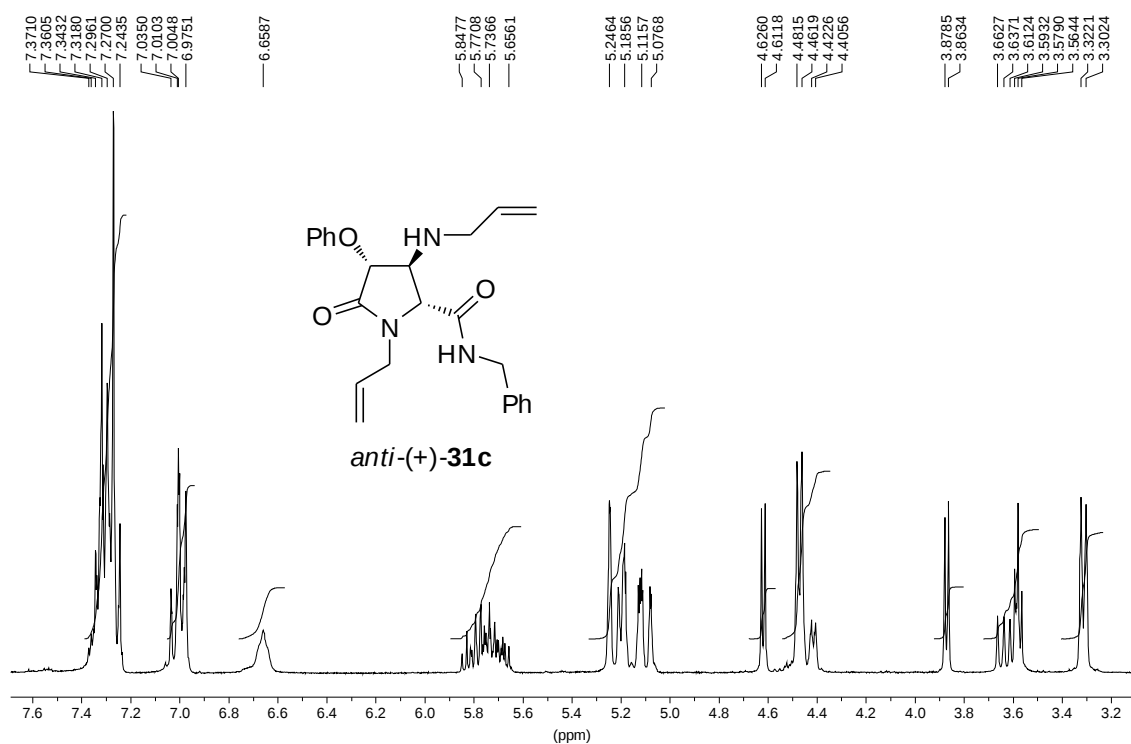
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



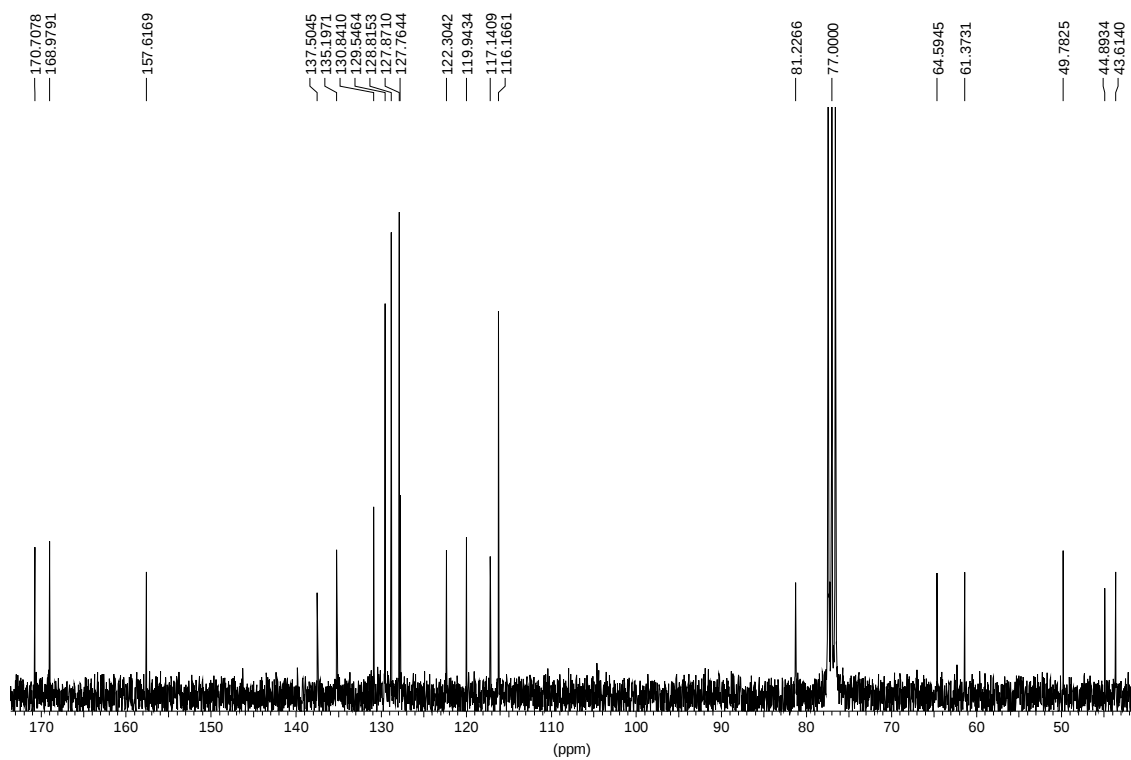
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



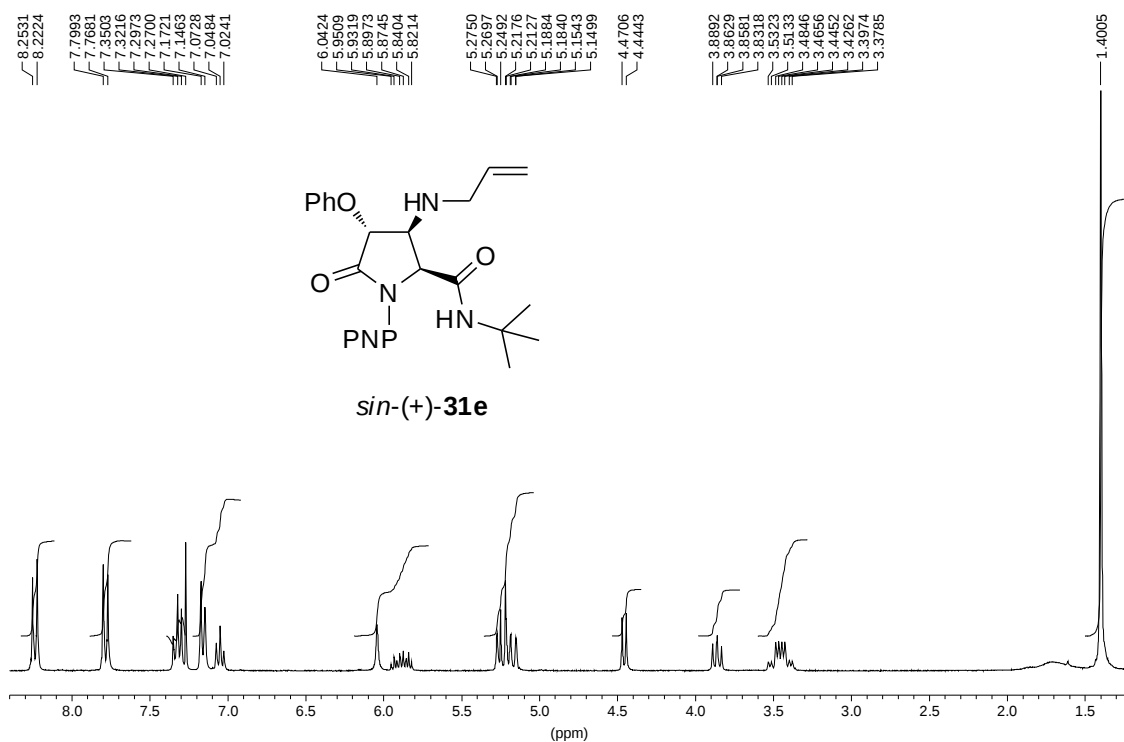
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



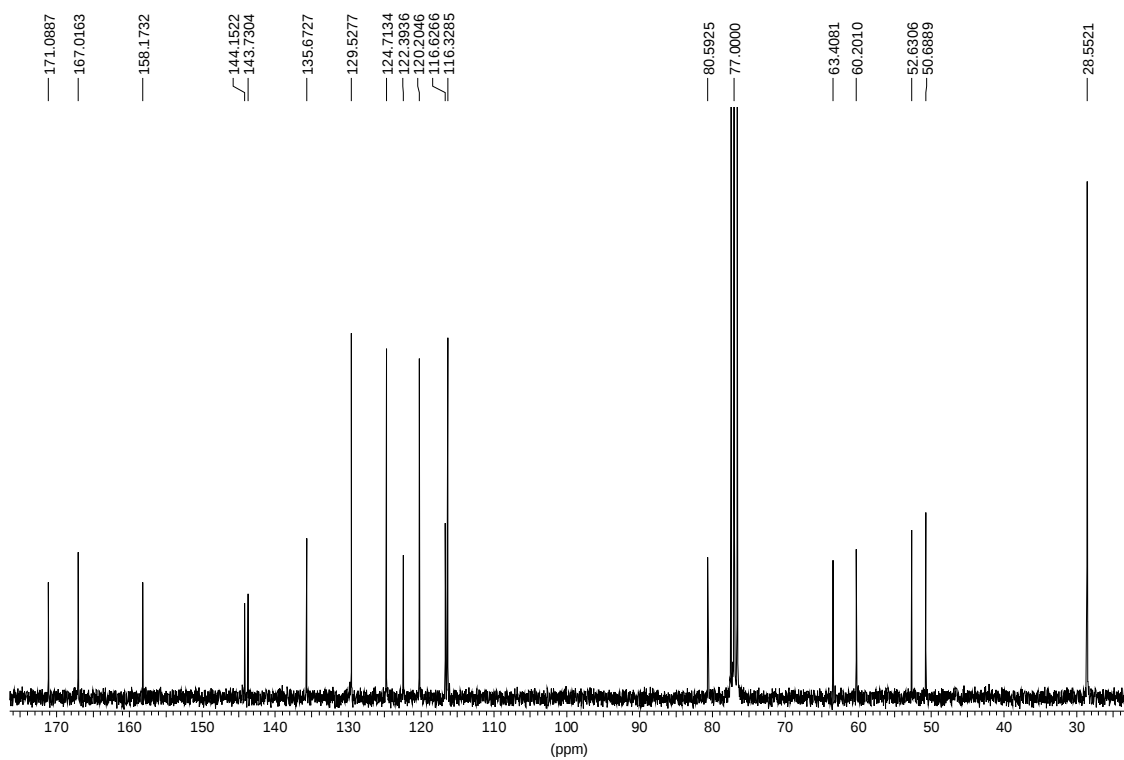
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



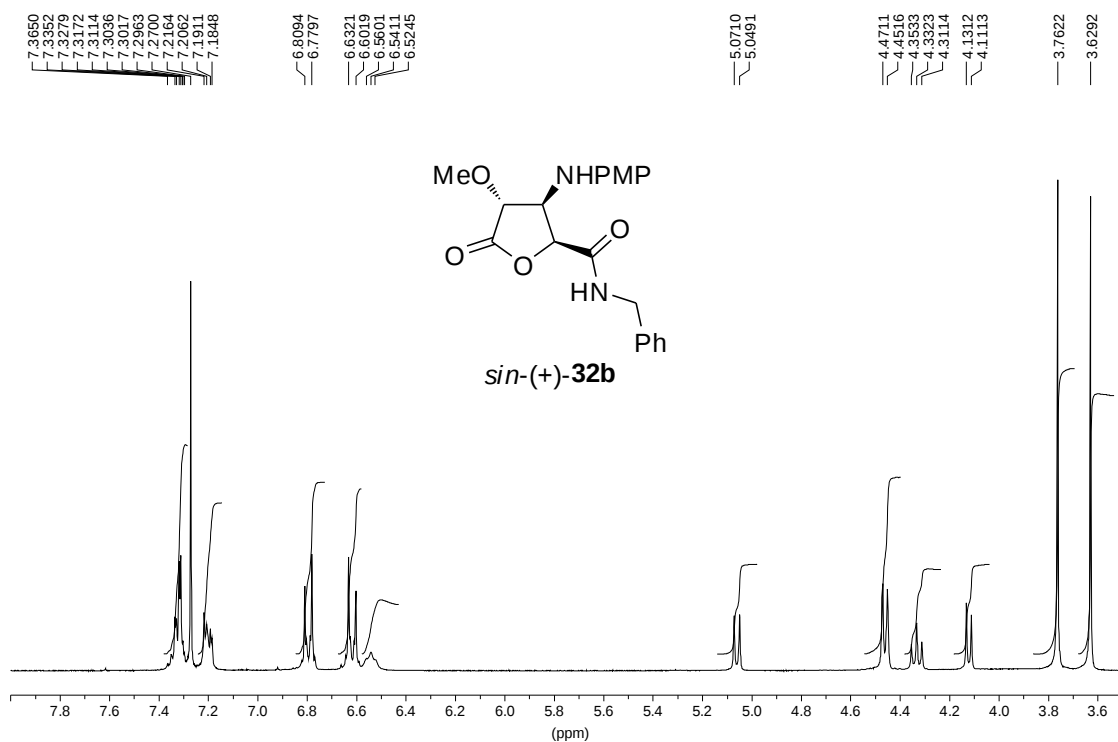
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



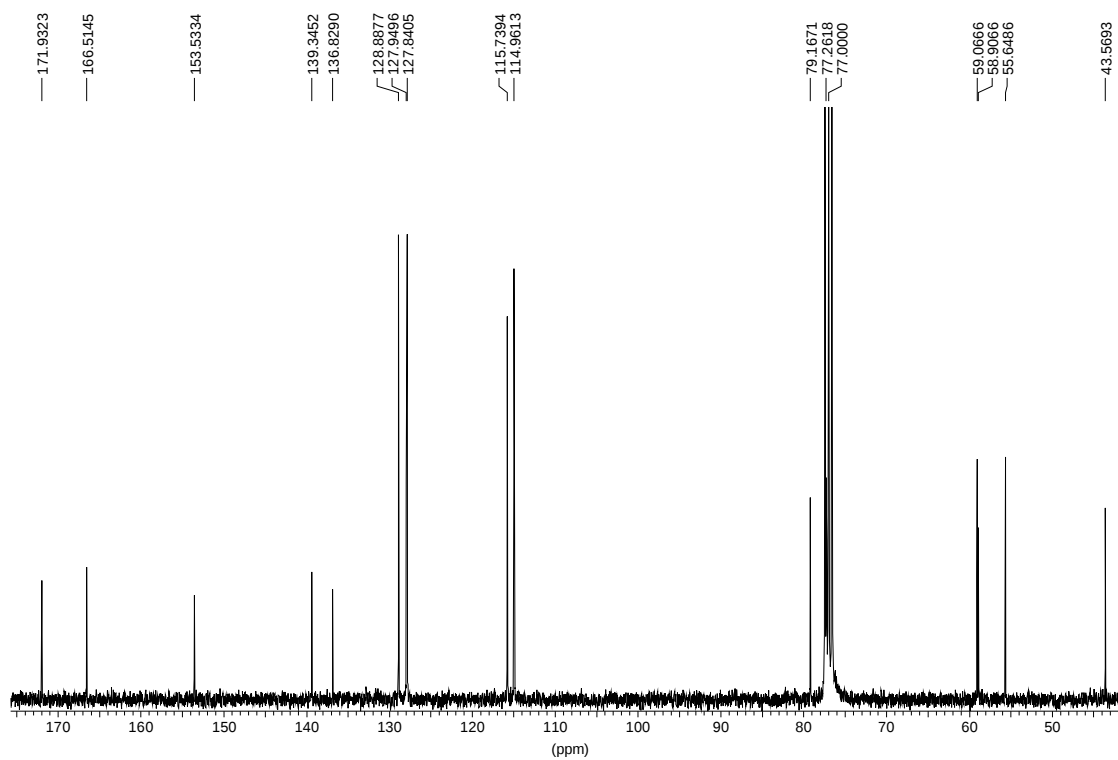
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



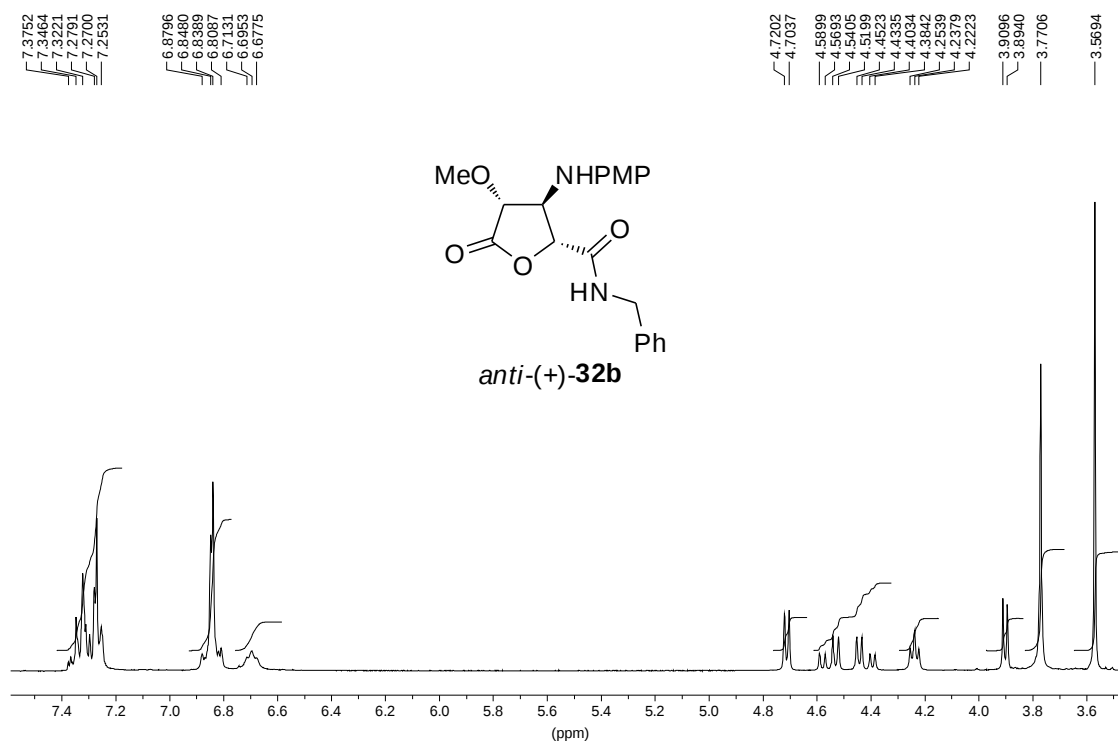
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



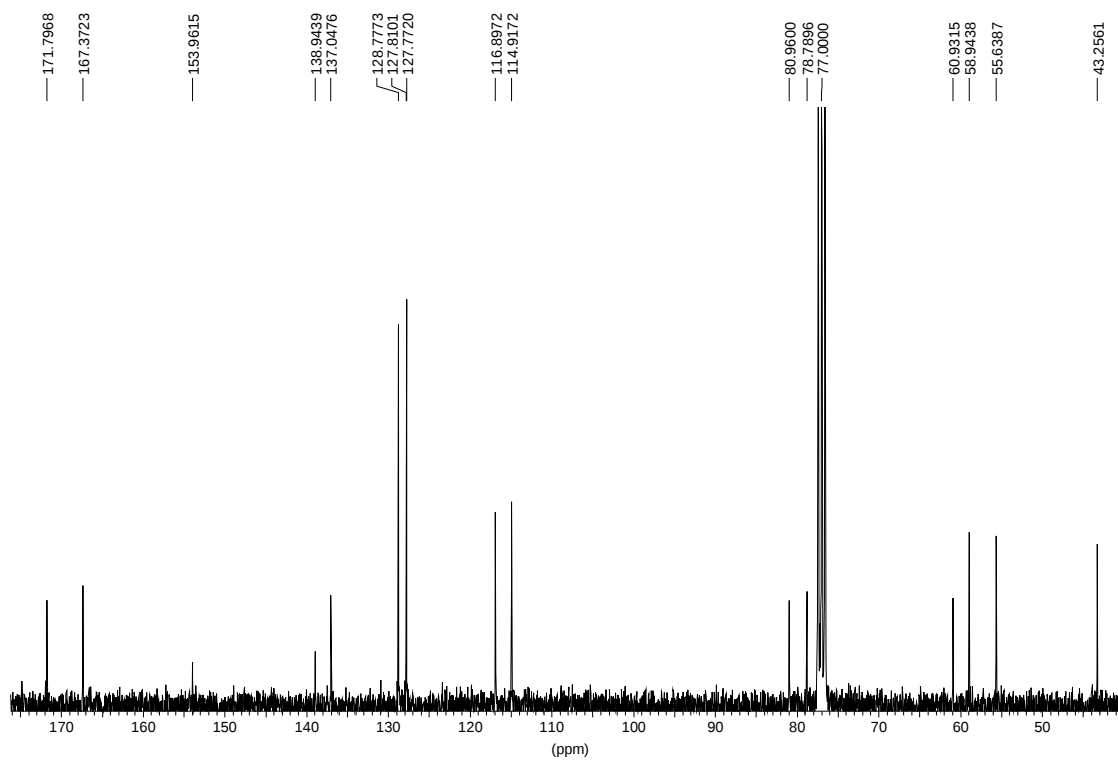
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



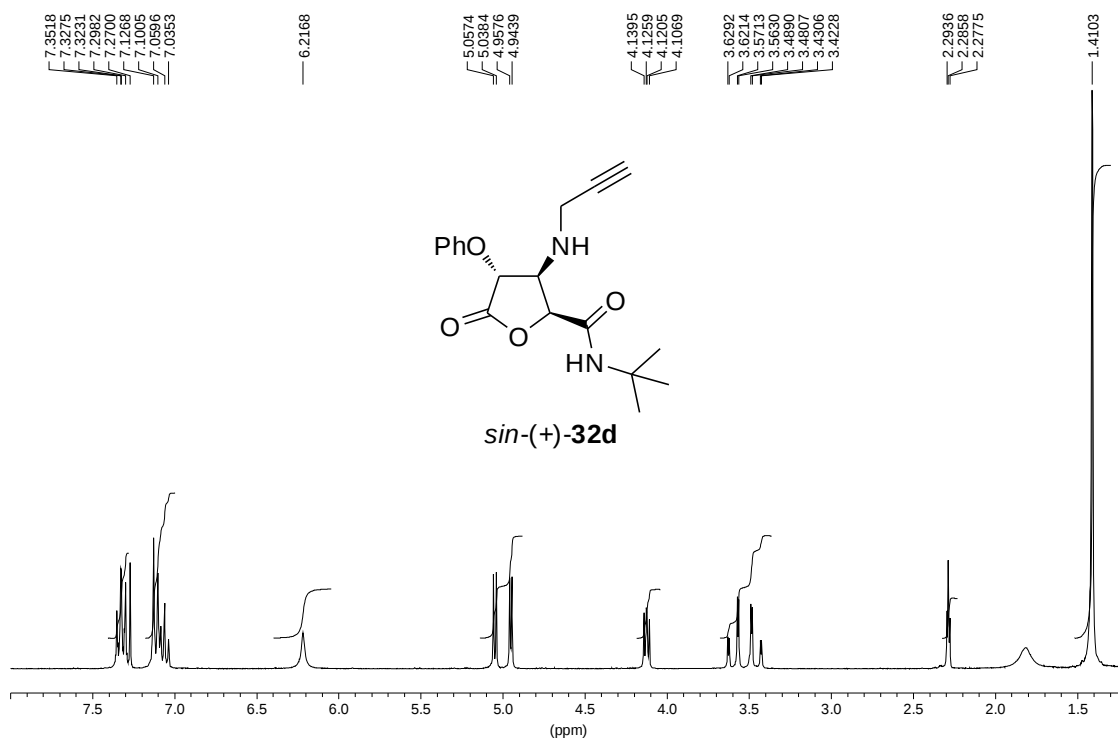
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



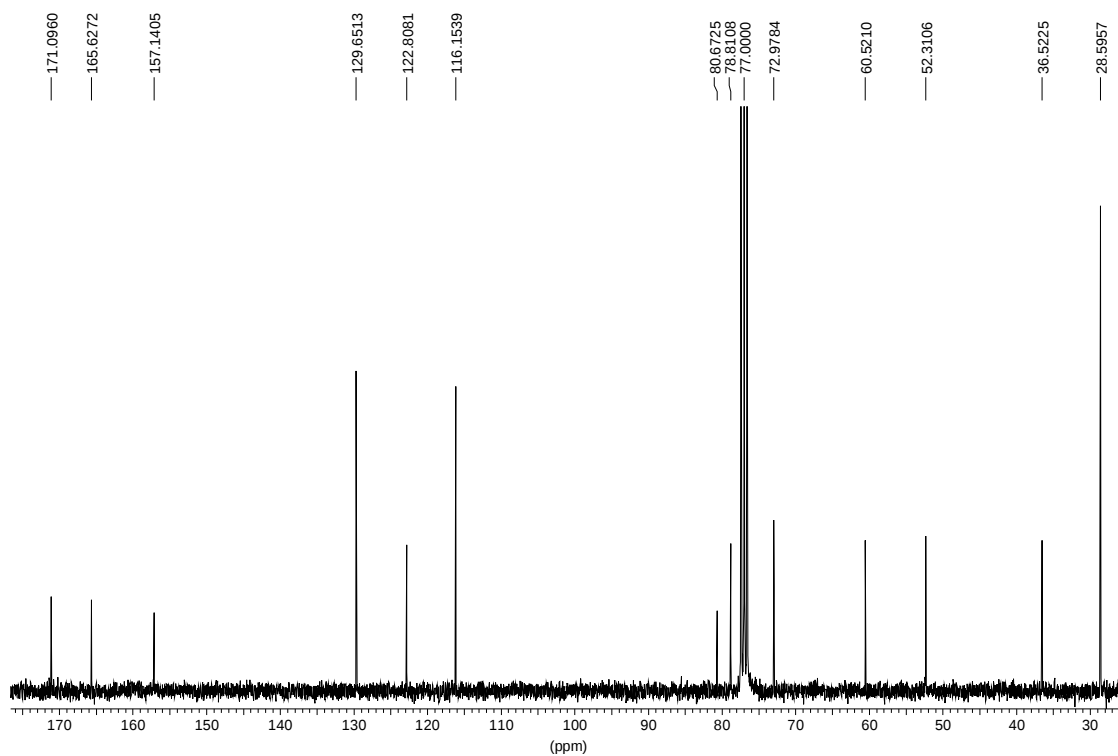
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



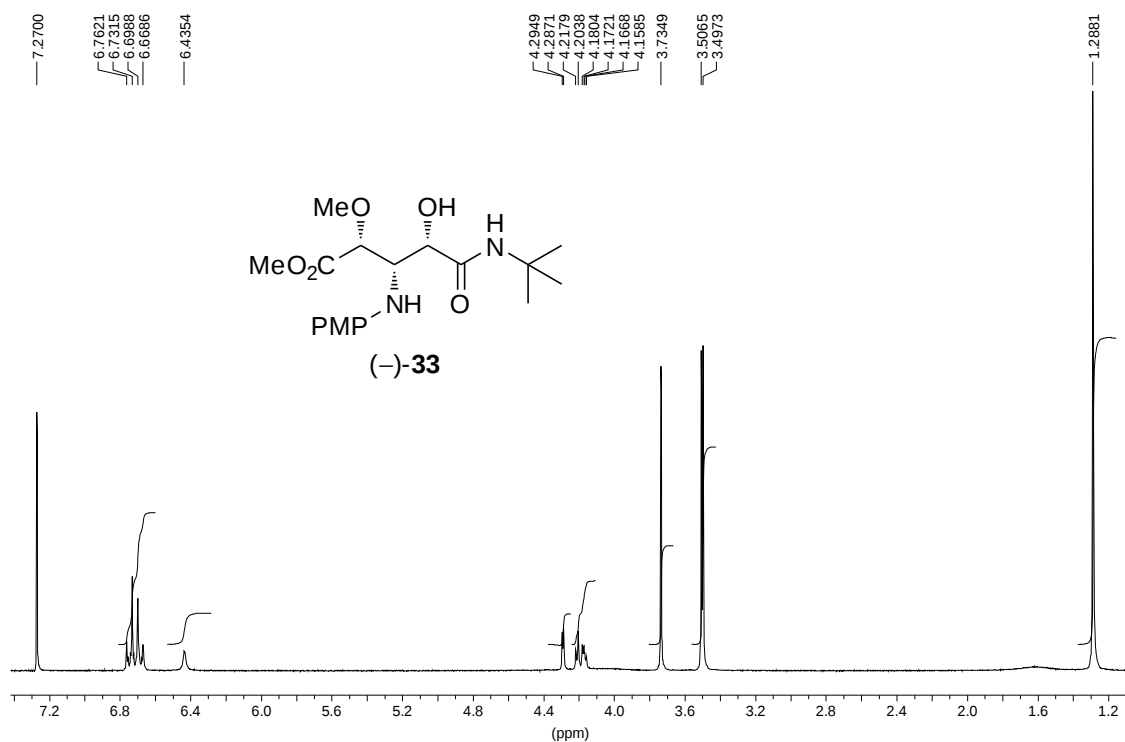
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



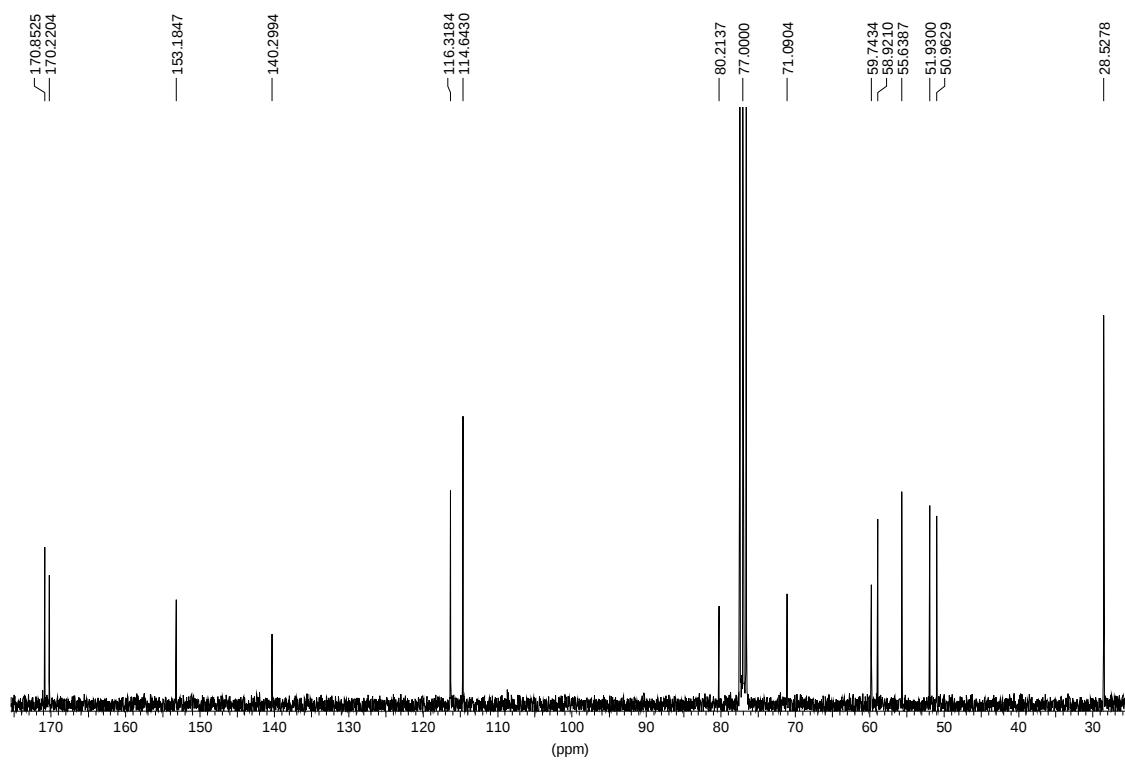
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



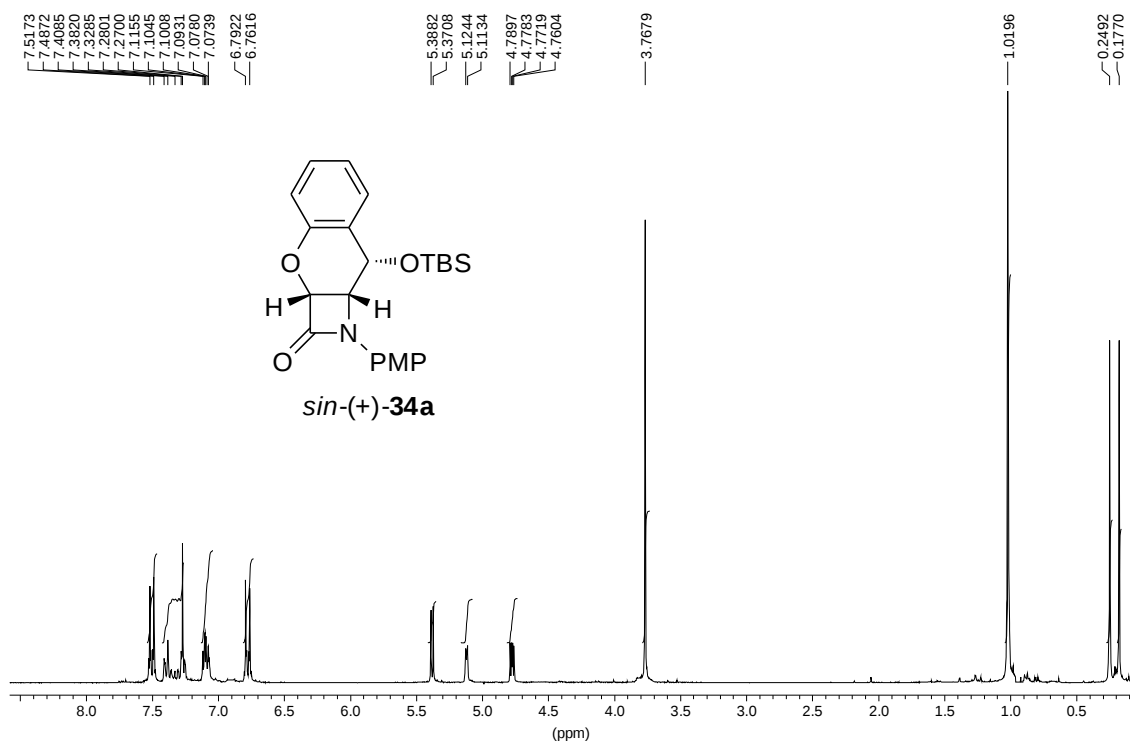
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



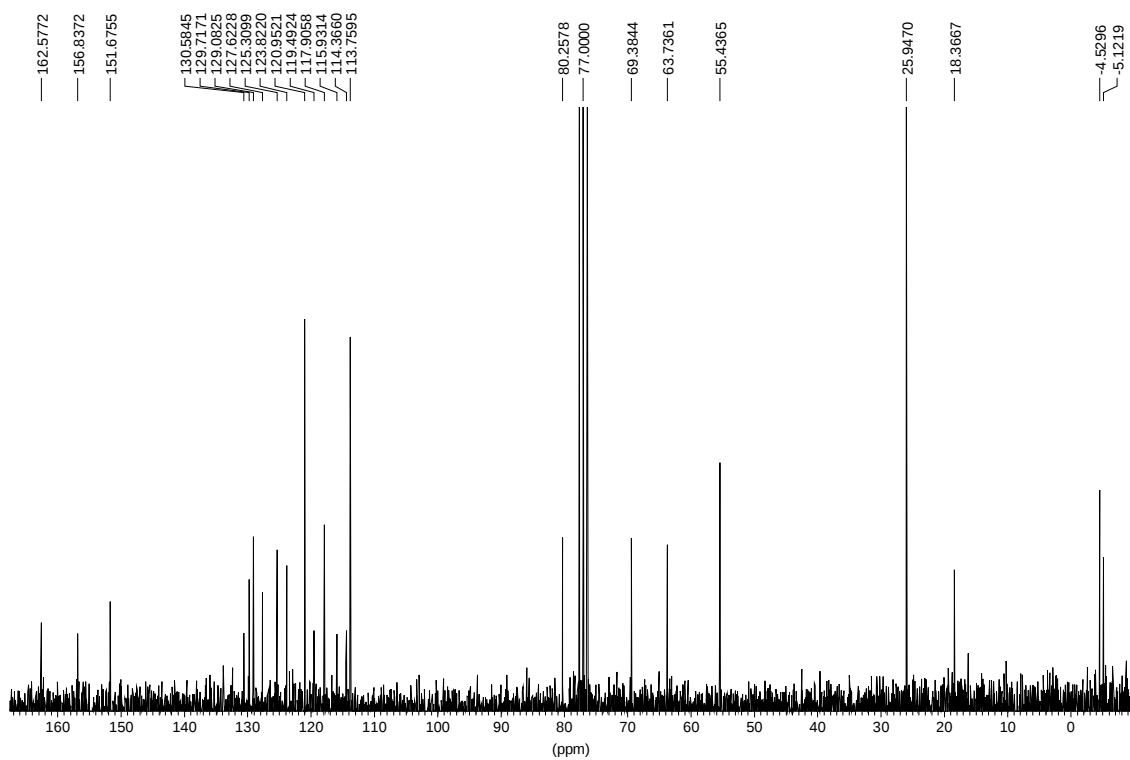
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



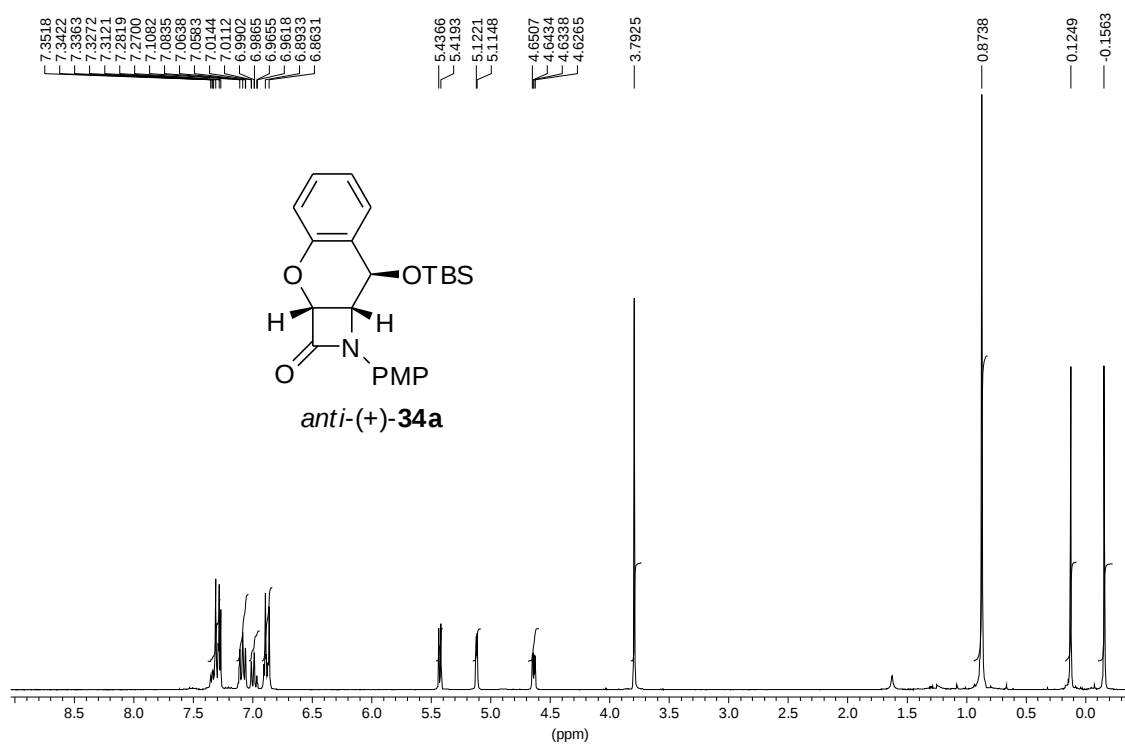
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



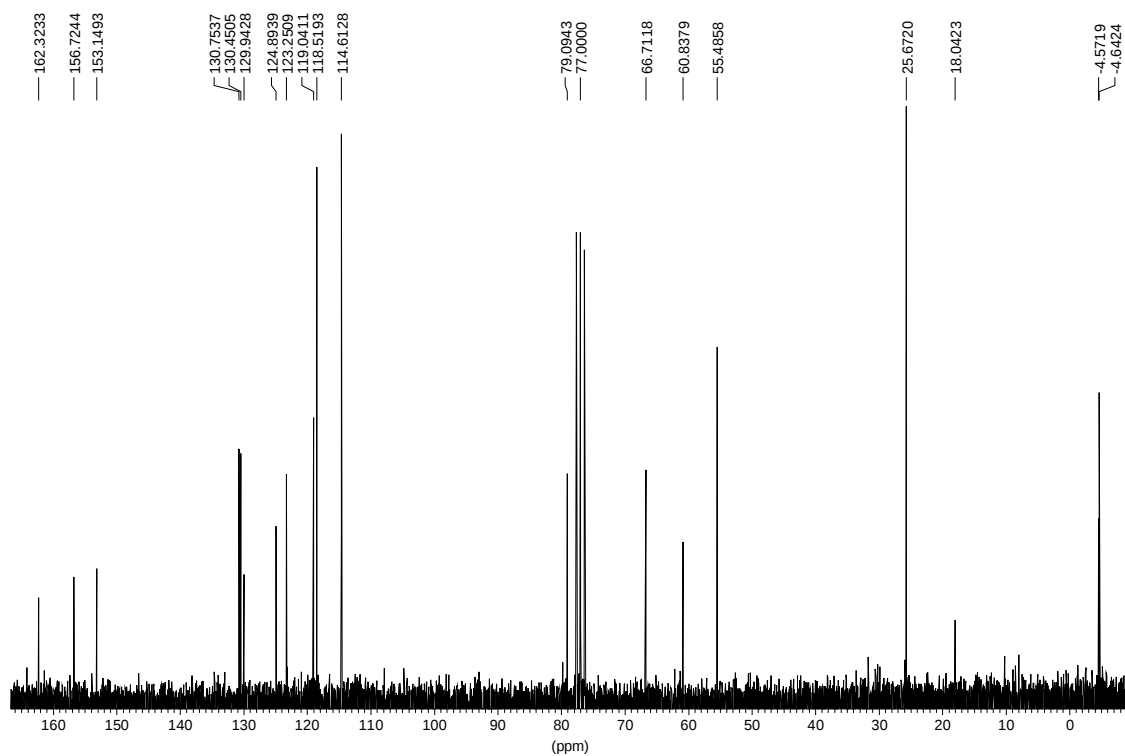
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



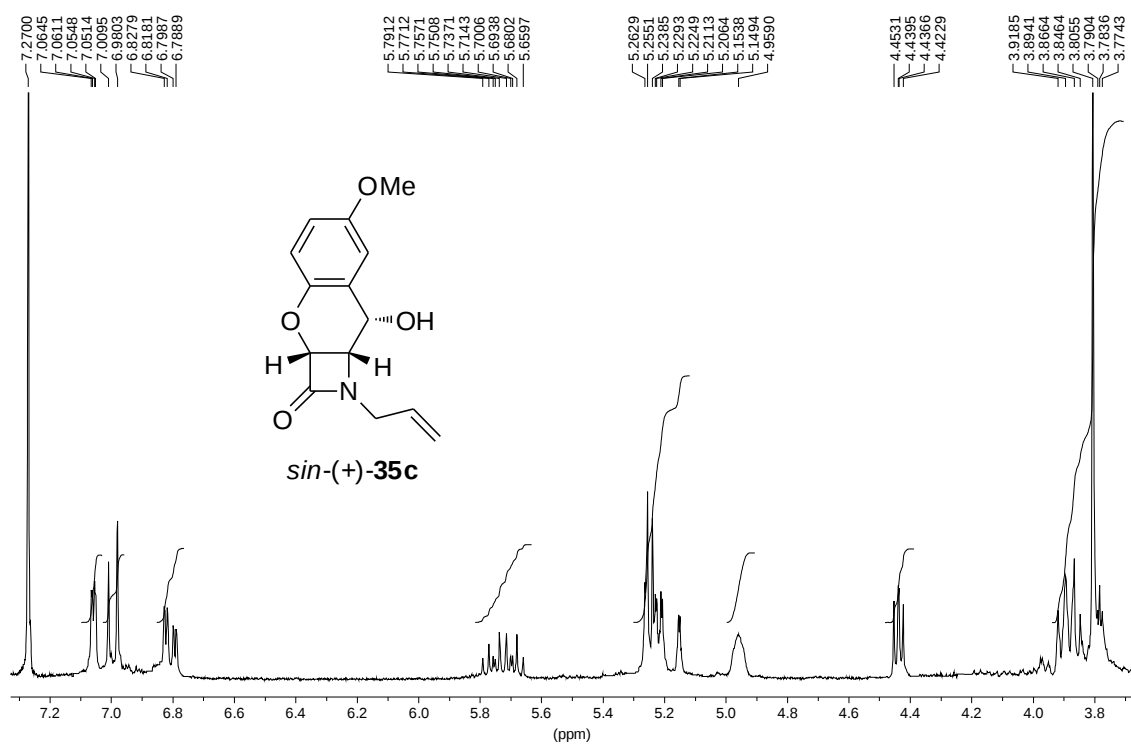
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



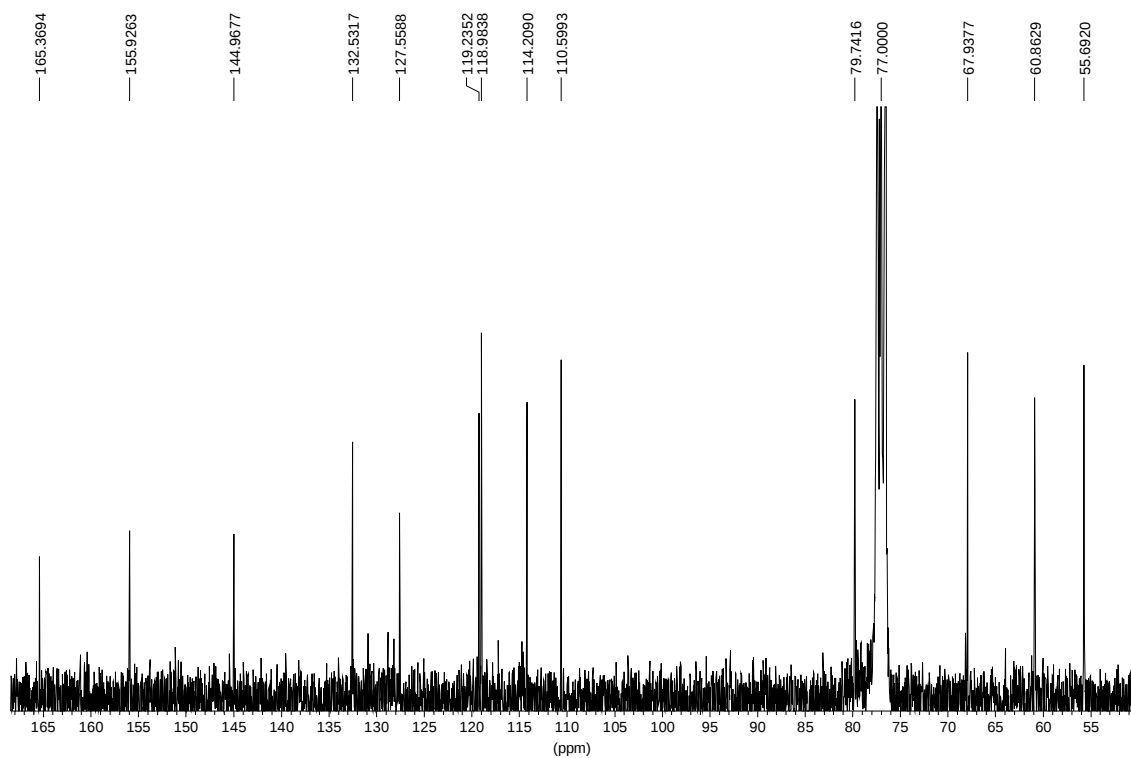
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



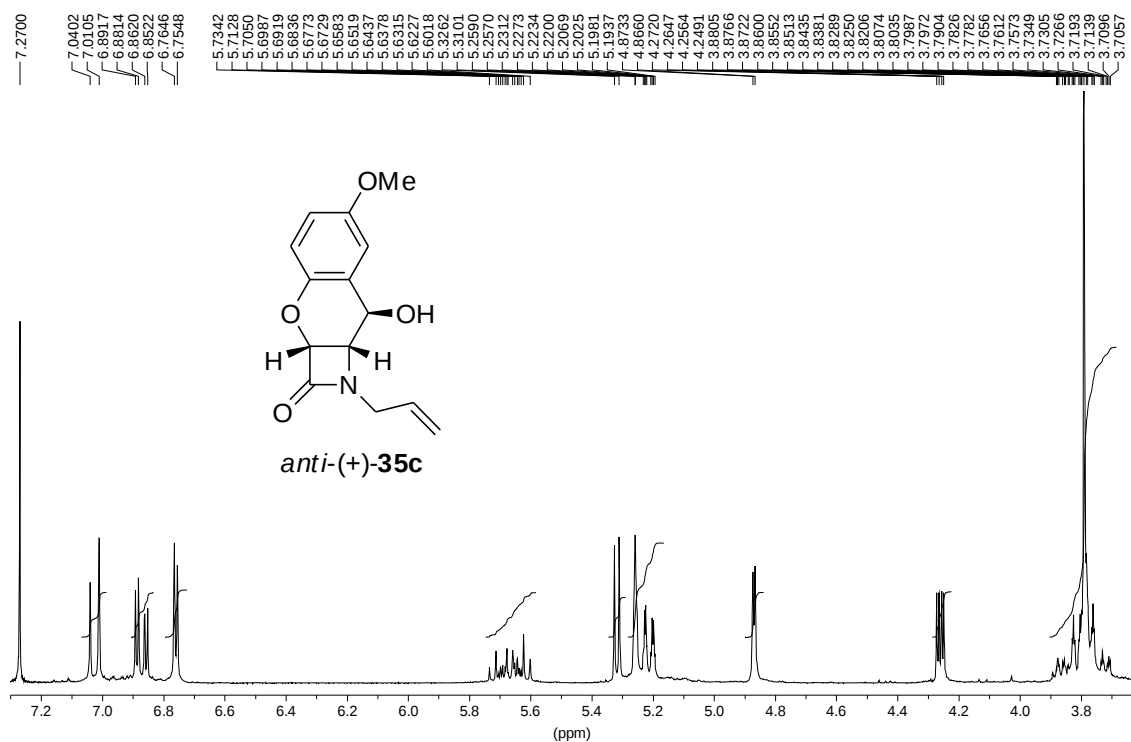
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



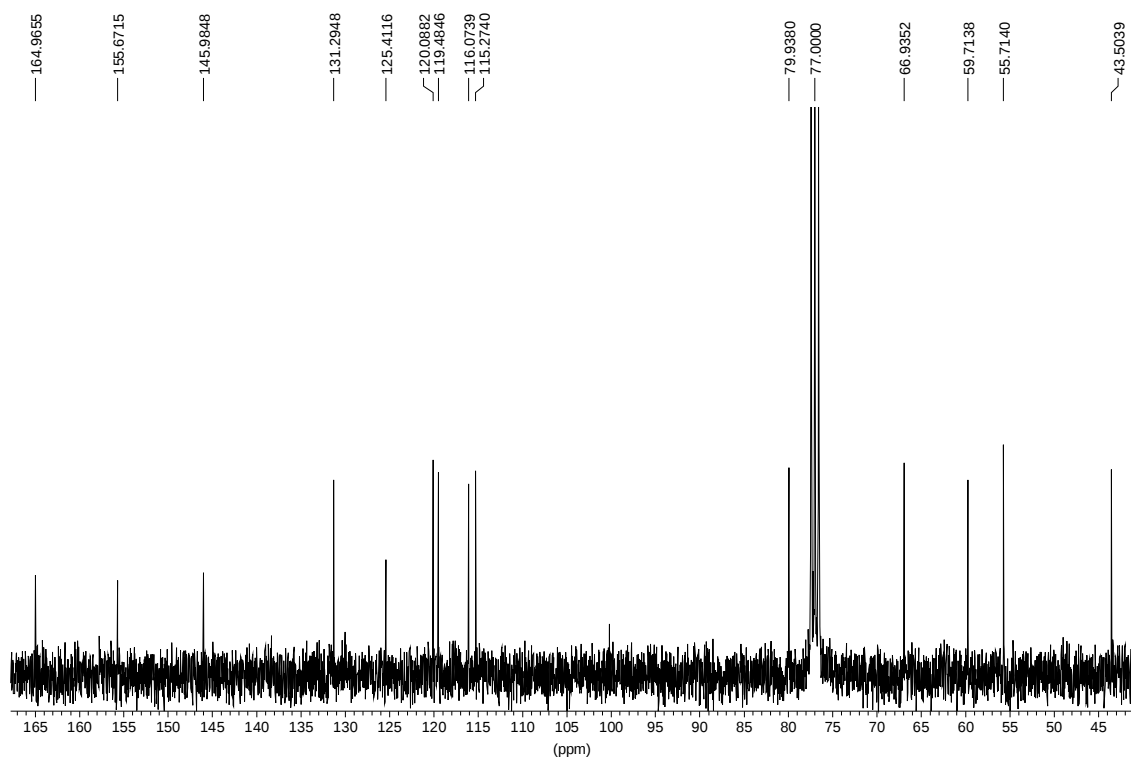
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



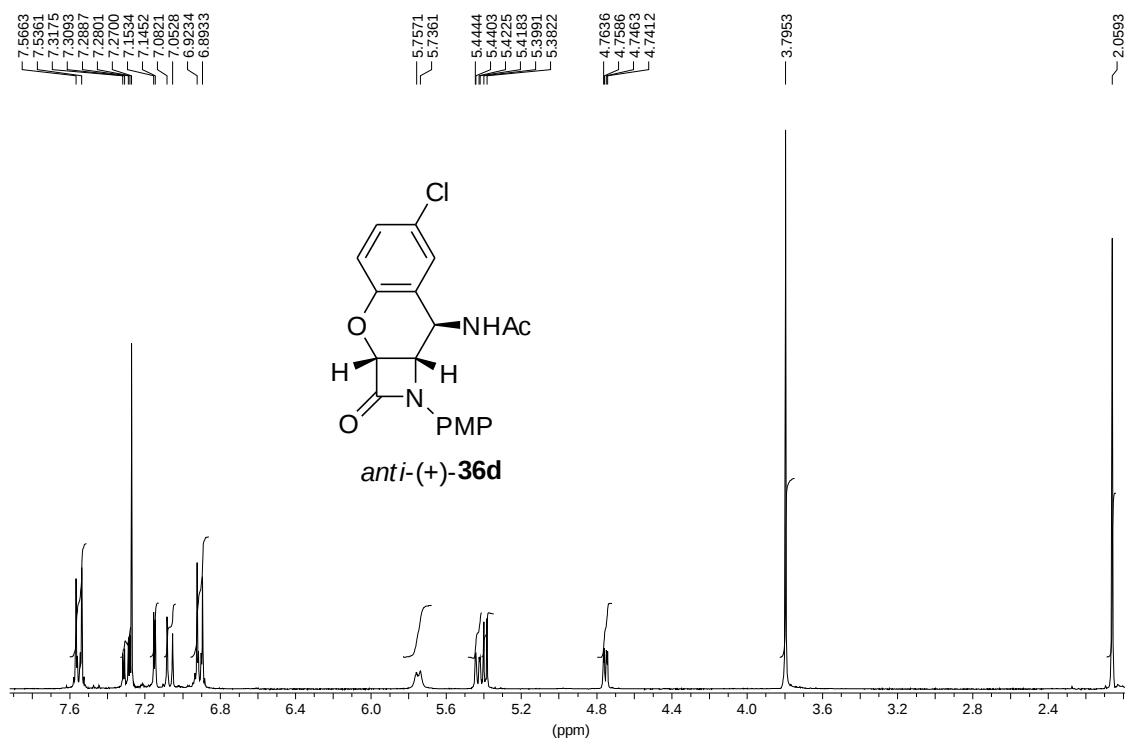
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



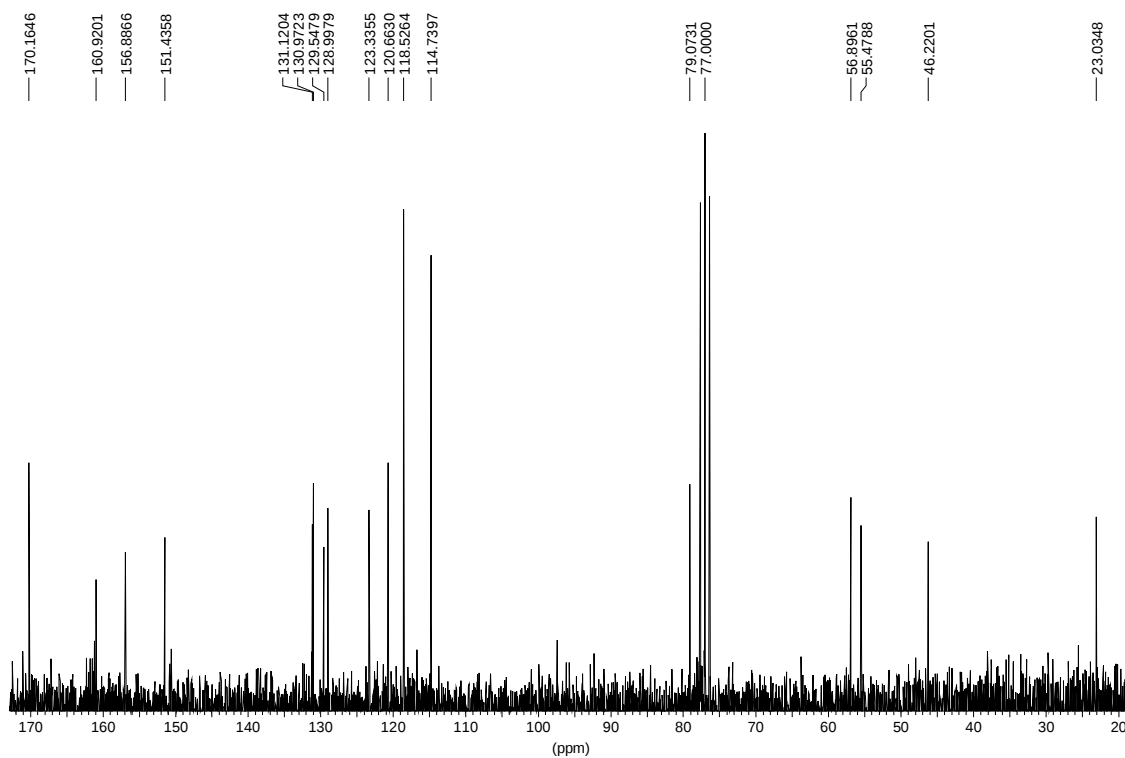
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



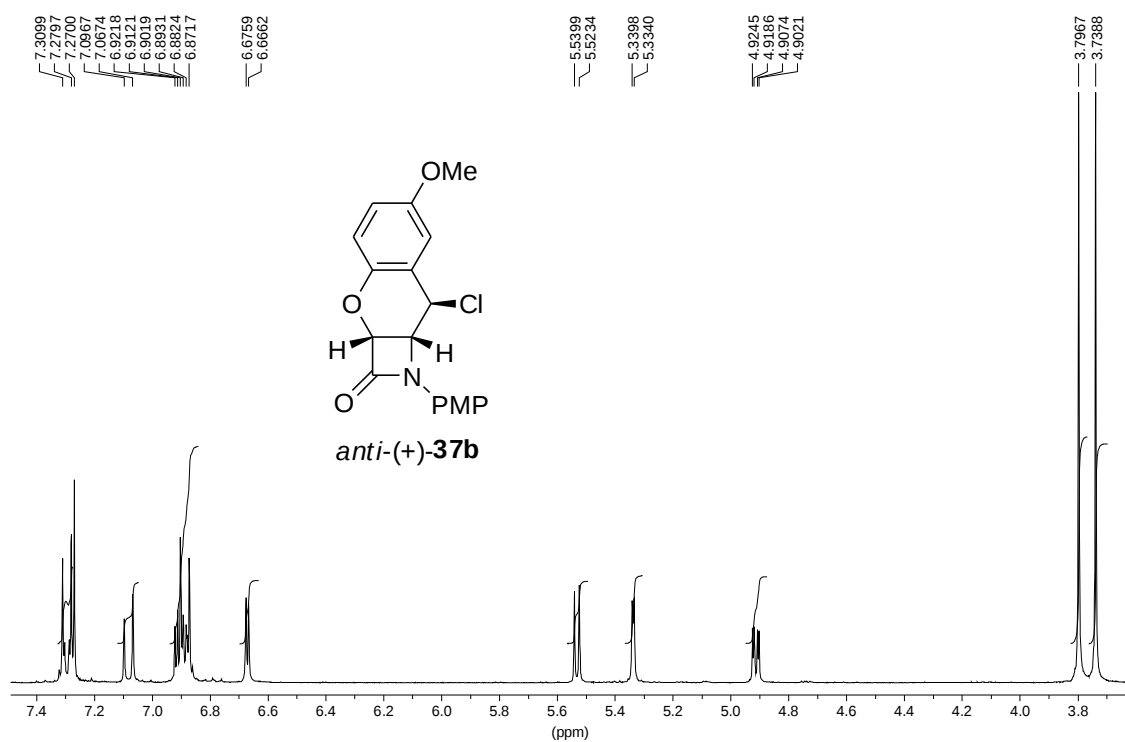
300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



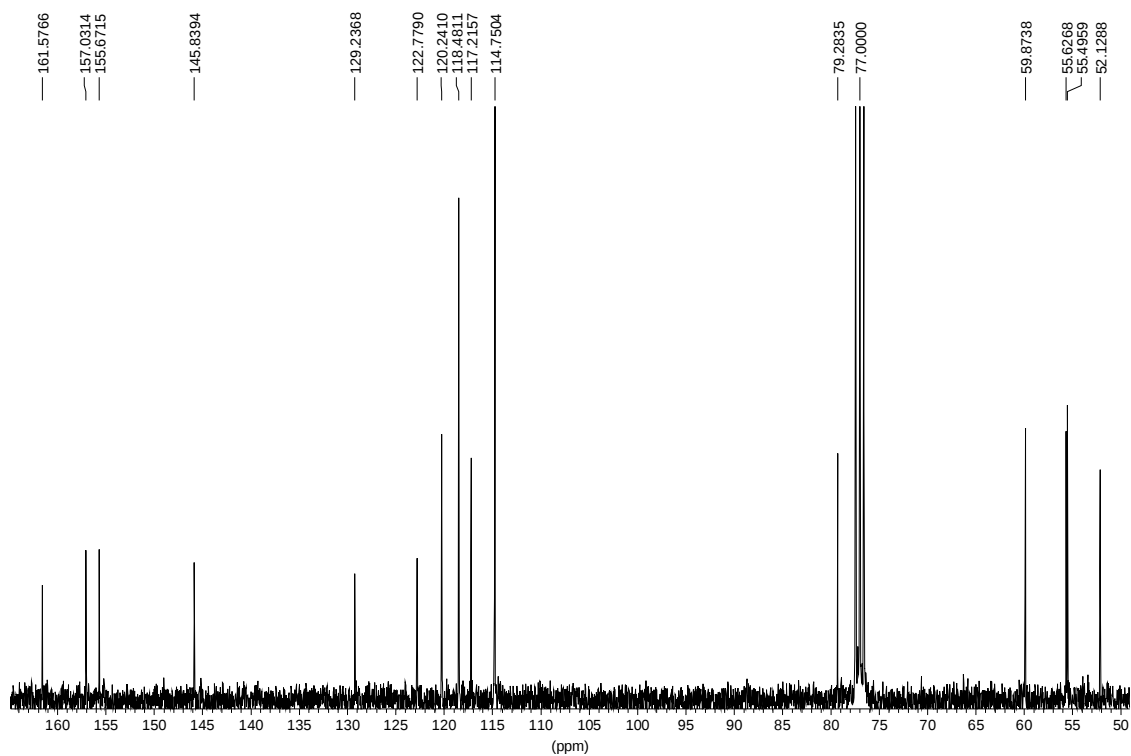
75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



300 MHz (CDCl₃ - 25°C)



75 MHz (CDCl₃ - 25°C)



PUBLICACIONES

Indium-Promoted Acyloxyallylation Reaction of Azetidine-2,3-diones in Aqueous Media: A New Route to Densely Functionalized 3-Substituted 3-Hydroxy- β -lactams

Benito Alcaide,^{*,[a]} Pedro Almendros,^[b] Cristina Aragoncillo,^[a] Gema Cabrero,^[a] Ricardo Callejo,^[a] and M. Pilar Ruiz^[a]

Dedicated to Professor Dr. Carmen Pardo on the occasion of her 65th birthday and retirement

Keywords: Addition reactions / Ketones / C–C coupling / Heterocycles / Indium / Synthetic methods

Densely functionalized 3-substituted 3-hydroxy- β -lactams have been obtained by acyloxyallylation reaction of azetidine-2,3-diones with 3-bromopropenyl acetate or benzoate in aqueous media promoted by indium under Barbier conditions. Two new stereocenters were formed; the stereochemistry at the new C-3 quaternary center was fully controlled by

placing a bulky chiral substituent at C-4. However, poor diastereoselectivities were observed in the new allylic stereocenter formed (up to 58 % *de*).

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2008)

Introduction

3-Substituted 3-hydroxy- β -lactams are important substrates both for studies of biological activity and as versatile building blocks for β -amino acid synthesis, so the development of practical methods for their preparation is of much interest. In addition, the 3-substituted 3-hydroxy- β -lactam moiety represents an efficient carboxylate mimic,^[1] shows promising activity in acyl CoA-cholesterol acyltransferase inhibition assays,^[2] and is present in several pharmacologically active monobactams such as sulfacezin and related products^[3] and in enzyme inhibitors such as tabtoxin and its analogues.^[4] In addition, these compounds with the correct absolute configurations serve as precursors to the corresponding α -hydroxy- β -amino acids (isoserins), which are key components of a large number of therapeutically important compounds. As an example, (2*R*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-5-methylhexanoic acid (norstatine) and (3*R*,4*S*)-4-amino-3-hydroxy-5-methylheptanoic acid (statine) are residues for peptide inhibitors of enzymes such as rennin^[5] and

HIV-1 protease.^[6] Moreover, phenylisoserine analogues are used to synthesize new taxoids.^[7] On the other hand, the development of new carbon–carbon bond-forming reactions is of particular interest in organic synthesis, especially in the context of creating quaternary chiral centers in a stereoselective reaction.^[8] In this context, the α -hydroxyallylation reaction of carbonyl compounds has been described^[9,10] as a synthetic tool for the preparation of carbohydrates and related bioactive compounds containing a polyhydroxylated chain in their structural framework.^[11] Continuing with our work on the asymmetric synthesis of nitrogenated compounds of biological interest,^[12] we wish to report the acyloxyallylation reactions of enantiopure azetidine-2,3-diones in aqueous media,^[13] which results in the corresponding 3-functionalized 3-hydroxy- β -lactams.

Results and Discussion

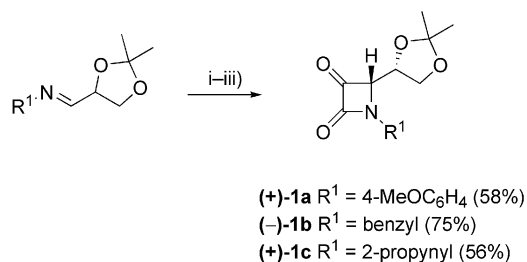
The starting materials, azetidine-2,3-diones **1a–c**, were efficiently prepared in optically pure form from aromatic or aliphatic (*R*)-2,3-*O*-isopropylidene-glyceraldehyde-derived imines by Staundinger reaction with acetoxyacetyl chloride in the presence of Et₃N, followed by sequential transesterification and Swern oxidation, as we have previously reported (Scheme 1).^[14]

3-Bromopropenyl acetate and benzoate were prepared following the experimental procedures described by Lombardo et al.^[15]

[a] Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, E-28040 Madrid, Spain
Fax: (+34)-91-3944103
E-mail: alcaideb@quim.ucm.es

[b] Instituto de Química Orgánica General, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain
Fax: (+34)-91-5644853
E-mail: Palmendros@iqog.csic.es

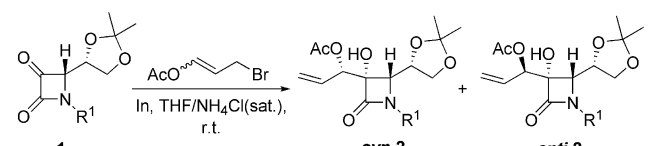
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org/> or from the author.



Scheme 1. Preparation of azetidine-2,3-diones **1**. Reagents and conditions: i) Et₃N, AcOCH₂COCl, CH₂Cl₂, room temp., overnight; ii) MeONa, MeOH, 0 °C to room temp., 30 min; iii) ClCOCOC1, DMSO, CH₂Cl₂, –78 °C, 1 h, then Et₃N, to room temp.

Having obtained the ketones, the next stage was set to carry out the key coupling reactions. As indium in aqueous solution has shown considerable promise in the addition of unsaturated halides to azetidine-2,3-diones **1**,^[16] we decided to study the acyloxyallylation reaction with substrates **1**. We first investigated the reaction of azetidine-2,3-dione **1a** with 3-bromopropenyl acetate promoted by indium in aqueous media (in aqueous saturated THF/NH₄Cl; Table 1) using the same optimum conditions that we described previously for allylation and propargylation/allenylation reactions of the same substrates.^[17] In the event, the corresponding addition product **2a** was obtained in a good yield (66%; Table 1, entry 1) with full control of the regiochemistry and total diastereoselectivity at the new quaternary stereocenter C-3, but with poor diastereoselectivity at the new allylic stereogenic center formed. Fortunately, both isomers were isolated after flash chromatography. In addition, it is important to note that the formation of byproducts associated with the transesterification processes were not observed.^[18]

Table 1. Acetoxyallylation reactions of azetidine-2,3-diones **1** under aqueous conditions.



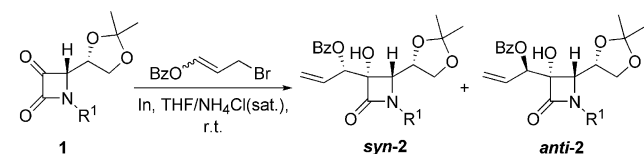
Entry	Ketone	R ¹	Additive	<i>t</i> [h]	Product	<i>syn/anti</i> ^[a]	Yield ^[b] [%]
1	(+)- 1a	PMP ^[c]	–	1	2a	55:45	66
2	(+)- 1a	PMP	InCl ₃	1	2a	55:45	48
3	(+)- 1a	PMP	HfCl ₄	1	2a	54:46	55
4	(–)- 1b	Bn	–	1.2	2b	45:55	54
5	(+)- 1c	2-Propynyl	–	1.2	2c	50:50	72

[a] The ratio was determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra of the crude reaction mixtures before purification. [b] Yield of the pure isolated product from appropriate analytical and spectroscopic data. [c] PMP = 4-MeOC₆H₄.

The acetoxyallylation reaction of ketones **1b** and **1c** provided inseparable mixtures of the corresponding *syn/anti* isomers of **2b** and **2c** (Table 1, entries 4 and 5). No better diastereoselectivity was observed when the reaction was carried out with a catalytic amount of the Lewis acid InCl₃ (Table 1, entry 2) or HfCl₄ (Table 1, entry 3).

To obtain better diastereoselectivity in the acyloxyallylation reaction, the next stage was to treat the azetidine-2,3-diones with 3-bromopropenyl benzoate (Table 2). We reasoned that by introducing a sterically more hindered group, the benzoyl group, the diastereoselectivity of the acyloxyallylation products could be improved. For this purpose, azetidine-2,3-dione **1a** was treated with 3-bromopropenyl benzoate (*E/Z* = 75:25) under the conditions described above, giving the corresponding addition product **2d** with better *syn/anti* diastereoselectivity (79:21) in 68% yield (Table 2, entry 1). Similar results were obtained when the reaction of **1a** was carried out with a catalytic amount of Lewis acid InCl₃ (Table 2, entry 2) or HfCl₄ (Table 2, entry 3), whereas with azetidine-2,3-diones **1b** and **1c** worse results in terms of selectivity were achieved (Table 2, entries 4 and 5). When the reaction was performed with (*E*)-3-bromopropenyl benzoate instead of the *E/Z* (75:25) mixture the same diastereoselectivities were obtained for compounds **2d–f**.

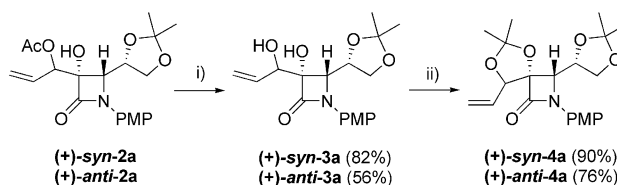
Table 2. Benzoyloxyallylation reactions of azetidine-2,3-diones **1** under aqueous conditions.



Entry	Ketone	R ¹	Additive	<i>t</i> [h]	Product	<i>syn/anti</i> ^[a]	Yield ^[b] [%]
1	(+)- 1a	PMP ^[c]	–	0.5	2d	79:21	68
2	(+)- 1a	PMP	InCl ₃	0.5	2d	78:22	66
3	(+)- 1a	PMP	HfCl ₄	1	2d	76:24	63
4	(–)- 1b	Bn	–	1.2	2e	70:30	64
5	(+)- 1c	2-Propynyl	–	1.2	2f	65:35	45

[a] The ratio was determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra of the crude reaction mixtures before purification. [b] Yield of the pure isolated product from appropriate analytical and spectroscopic data. [c] PMP = 4-MeOC₆H₄.

Configurational assignment for adducts *syn*- and *anti*-**2a** was achieved by derivatization to the corresponding bis-acetonides **4a** (Scheme 2). Thus, treatment of enantiomerically pure *syn*- and *anti*-**2a** in the presence of sodium methoxide at room temperature gave diols *syn*- and *anti*-**3a** in good yields, respectively. The reactions of compounds **3** with 2,2-dimethoxypropane and catalytic amounts of pyr-



Scheme 2. Synthesis of bis-acetonides **4**. Reagents and conditions: i) MeONa, MeOH, 0 °C to room temp., 30 min; ii) 2,2-dimethoxypropane, PPTS, Δ.

idium *p*-toluenesulfonate at reflux temperature provided the expected bis-acetonides *syn*- and *anti*-**4a** in excellent yields (90 and 76% respectively).

The structures (by DEPT, HETCOR, and COSY) and stereochemistries (by vicinal proton couplings and NOESY experiments) of compounds **2a**, **3a**, and **4a** were established by mono- and two-dimensional NMR techniques. The stereochemistries of the new allylic stereogenic center were deduced by comparison with NOE results for the isomers *syn*- and *anti*-**4a** (Figure 1). NOE irradiation of 4-H in *syn*-**4a** resulted in enhancement of the signal corresponding to 3'-H (4%). Conversely, the same NOE enhancement was observed for 4-H upon irradiation of 3'-H, which is consistent with a *syn* relative stereochemistry between 4-H and 3'-H and an *S* configuration at C-3'. A NOE enhancement of 0.4% for 4-H in *anti*-**4a** on irradiating the signal corresponding to 3'-H is in good agreement with an *anti* relative disposition between 3'-H and 4-H in *anti*-**4a** (*R* configuration at the stereogenic center C3').

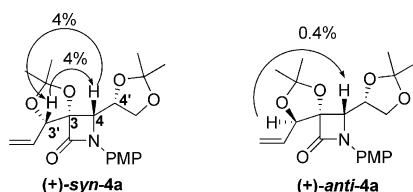


Figure 1. Selected NOE effects and configurations for adducts **4a**.

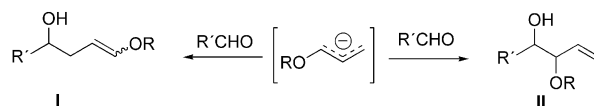
The transesterification reaction of the inseparable mixtures of acetates and benzoates *syn/anti*-**2b–f** under the above conditions provided the corresponding β -lactam diols **3** in good yields. The *syn* and *anti* isomers of compounds **3** were separated by flash chromatography (Table 3).

The absolute configurations of the new stereogenic centers in adducts **2b–f** and their corresponding diols **3** were determined by correlation of their spectroscopic pattern with those of **2a** and **3a** and by considering the results obtained in the NOE experiments on bis-acetonides *syn*- and *anti*-**4a**. Some spectroscopic correlations have been observed in the analysis of the ^1H and ^{13}C NMR spectra of the *syn* and *anti* compounds. For example, the signal corresponding to the olefinic proton $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$ in the *syn* com-

pounds **2–4** appears as a ddd in the range 5.87–6.11 ppm. However, for the *anti* compounds, this signal is shifted upfield by 0.08–0.20 ppm. The opposite effect was observed for the signal corresponding to the allylic proton 3'-H. This signal appears in the range 4.28–5.83 ppm for the *syn* isomers, whereas for the *anti* isomers, this signal is shifted downfield by 0.01–0.28 ppm.

Furthermore, it has been observed that the vicinal coupling constant between the allylic and vinylic protons of the *syn* isomers of **2** and **3** is 0.4–1.6 Hz smaller than for the *anti* isomers. The ^{13}C NMR spectroscopic data show some trends in the signals of the *syn* and *anti* isomers as well. As an example, for the *syn* compounds **2** and **3**, the signals corresponding to carbon C-4 resonate in the range 61.7–64.3 ppm, however, for the *anti* isomers, this signal is shifted upfield by 0.5–1.2 ppm. In contrast, the signals corresponding to C-3' and the terminal olefinic carbon ($=\text{CH}_2$) in the *syn* isomers of **2** and **3** resonate upfield with respect to those of the *anti* isomers. However, we did not observe this pattern for the bis-acetonides **4**, probably due to conformational restrictions of the vinyl moiety.

Nucleophilic addition of the organometallic reagent can occur from two different positions due to unsymmetrical substitution of the allylic reagent. A priori, two different products can be formed (types **I** and **II**, Scheme 3).^[19] However, full regiochemical control in the reactions of our substrates **1** was observed. Compounds of type **II** were formed exclusively when the reactions were performed with indium as the metal promoter.



Scheme 3. Regiochemistry observed for the addition of 3-halopropenyl esters to aldehydes.

On the other hand, the stereoselectivity at the new stereogenic center C-3 is believed to be controlled by the bulky substituent at C-4; one face of the carbonyl group is blocked and thus the allylmetal species preferentially approaches the less hindered face (Figure 2). However, the *syn/anti* ratio observed at the allylic stereogenic center

Table 3. Preparation of diols **3**.

Entry	Compound (<i>syn/anti</i>)	R ¹	R ²	<i>t</i> [h]	Products	Yield of <i>syn/anti</i> - 3 ^[a] [%]
1	2b (45:55)	Bn	Ac	1	<i>syn</i> - 3b / <i>anti</i> - 3b	37/45
2	2c (50:50)	2-Propynyl	Ac	1	<i>syn</i> - 3c / <i>anti</i> - 3c	31/32
3	2d (79:21)	PMP ^[b]	Bz	5.5	<i>syn</i> - 3a / <i>anti</i> - 3a	62/17
4	2e (70:30)	Bn	Bz	8.5	<i>syn</i> - 3b / <i>anti</i> - 3b	66/28
5	2f (65:35)	2-Propynyl	Bz	7.5	<i>syn</i> - 3c / <i>anti</i> - 3c	24/14

[a] Yield of pure isolated isomers after chromatography from appropriate analytical and spectroscopic data. [b] PMP = 4-MeOC₆H₄.

formed in the acyloxyallylation reaction is governed by the steric size of the substituent attached to the organometallic reagent. Thus, better selectivities were obtained when the reaction was carried out with 3-bromopropenyl benzoate ($R = Ph$) than by using 3-bromopropenyl acetate ($R = Ac$).

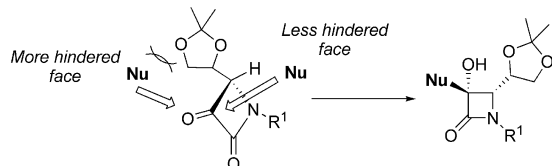


Figure 2. Model to explain the observed stereoselectivity for the acyloxyallylation reaction of azetidine-2,3-diones **1**.

Conclusions

A new protocol for the preparation of densely functionalized 3-substituted 3-hydroxy- β -lactams from enantiopure azetidine-2,3-diones and 3-bromopropenyl acetate or benzoate has been developed. The reaction proceeds in an aqueous environment under mild conditions promoted by indium.

Experimental Section

General Methods: Melting points were measured by using a Gallenkamp apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded with a Perkin–Elmer 781 spectrophotometer. 1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker Avance-300, Varian VRX-300S or Bruker AC-200 spectrometer. NMR spectra were recorded in $CDCl_3$ solutions unless otherwise stated. Chemical shifts are given in ppm relative to TMS (1H , 0.0 ppm) or $CDCl_3$ (^{13}C , 77.0 ppm). Mass spectra were recorded with a HP5989A spectrometer using the electronic impact (EI) method. Optical rotations were measured by using a Perkin–Elmer 241 polarimeter. Specific rotations $[\alpha]_D$ are given in $deg\,cm^2\,g^{-1}$ at 25 °C and the concentration (c) is expressed in g per 100 mL. All commercially available compounds were used without further purification. Dichloromethane and triethylamine were distilled from CaH_2 . Flame-dried glassware and standard Schlenk techniques were used for moisture-sensitive reactions. Flash chromatography was performed by using Merck silica gel 60 (230–400 mesh). Products were identified by TLC (Kieselgel 60F-254). UV light ($\lambda = 254\,nm$) and a solution of phosphomolybdic acid in EtOH (1 g of phosphomolybdic acid hydrate, 100 mL EtOH) were used to develop the plates.

General Procedure for the Acyloxyallylation of Azetidine-2,3-diones 1. Preparation of 3-Substituted 3-Hydroxy- β -lactams 2: 3-Bromopropenyl acetate or benzoate (2 mmol) was added to a well-stirred suspension of the α -keto lactam **1a–c** (1 mmol) and indium powder (2 mmol) in aq. saturated THF/ NH_4Cl (1:5, 7.2 mL) at room temperature. After disappearance of the starting material (TLC), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (10 mL) was added at 0 °C and the mixture was warmed to room temperature before being extracted with ethyl acetate ($4 \times 15\,mL$). The organic extract was washed with brine (30 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated under reduced pressure.

3-Hydroxyazetidin-2-one 2a: From azetidine-2,3-dione **1a** (99 mg, 0.34 mmol), 48 mg (36%) of *syn*-**2a** and 40 mg (30%) of *anti*-**2a**

were isolated after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 10:1–7:1).

syn-2a: Colorless oil. $[\alpha]_D = +38.5$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 7.58$ (AA'XX', 2 H, C_6H_4), 6.85 (AA'XX', 2 H, C_6H_4), 6.01 (ddd, $^3J = 17.3$, 10.8, 5.4 Hz, 1 H, =CH-), 5.62 (d, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 5.43 (d, $^3J = 17.6$ Hz, 1 H, =CHH), 5.42 (d, $^3J = 10.4$ Hz, 1 H, =CHH), 4.80 (br. s, 1 H, OH), 4.44 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, 4'-H), 4.28 (dd, $^2J = 9.0$, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, OCHH), 4.12 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, 4-H), 3.81 (dd, $^2J = 9.1$, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, OCHH), 3.79 (s, 3 H, MeO), 2.05 (s, 3 H, MeCO), 1.49 and 1.35 (s, each 3 H, Me_2C) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 169.3$ (COO), 165.8 (CON), 156.9 (C_{Ar} ipso-O), 130.8 (=CH-), 130.4 (C_{Ar} ipso-N), 120.1 (2 CH_{Ar}), 119.6 (=CH₂), 114.1 (2 CH_{Ar}), 109.8 (Me_2C), 84.6 (C-3), 76.5 (C-4'), 73.8 (C-3'), 66.8 (CH_2O), 64.3 (C-4), 55.4 (MeO), 26.6 and 25.1 (Me_2C), 20.8 (MeCO) ppm. IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 3332$, 1751, 1729 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 391 (36) $[M]^+$, 149 (100). $C_{20}H_{25}NO_7$ (391.2): calcd. C 61.37, H 6.44, N 3.58; found C 61.69, H 6.65, N 3.42.

anti-2a: Colorless oil. $[\alpha]_D = +60.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 7.56$ (AA'XX', 2 H, C_6H_4), 6.87 (AA'XX', 2 H, C_6H_4), 5.87 (ddd, $^3J = 17.0$, 10.6, 6.4 Hz, 1 H, =CH-), 5.63 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 5.49 (d, $^3J = 17.1$ Hz, 1 H, =CHH), 5.37 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1 H, =CHH), 4.43 (q, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, 4'-H), 4.25 (dd, $^2J = 8.8$, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, OCHH), 4.09 (br. s, 1 H, OH), 4.09 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, 4-H), 3.80 (s, 3 H, MeO), 3.78 (dd, $^2J = 8.5$, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, OCHH), 2.14 (s, 3 H, MeCO), 1.49 and 1.35 (s, each 3 H, Me_2C) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 170.1$ (COO), 165.5 (CON), 156.8 (C_{Ar} ipso-O), 130.3 (C_{Ar} ipso-N), 130.2 (=CH-), 120.8 (=CH₂), 120.1 (2 CH_{Ar}), 114.1 (2 CH_{Ar}), 109.8 (Me_2C), 84.7 (C-3), 76.6 (C-4'), 75.2 (C-3'), 66.7 (CH_2O), 63.3 (C-4), 55.4 (MeO), 26.5 and 25.0 (Me_2C), 20.9 (MeCO) ppm. IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 3356$, 1748, 1730 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 391 (39) $[M]^+$, 149 (100). $C_{20}H_{25}NO_7$ (391.2): calcd. C 61.37, H 6.44, N 3.58; found C 61.59, H 6.22, N 3.73.

General Procedure for the Preparation of Diols 3a: Sodium methoxide (0.11 mmol) was added dropwise to a well-stirred solution of 3-substituted 3-hydroxy- β -lactam **2** (0.11 mmol) in methanol (1.05 mL) at 0 °C. After 50 min, a saturated aqueous sodium chloride solution was added (0.21 mL) and methanol was removed under reduced pressure. The mixture was extracted with ethyl acetate ($4 \times 5\,mL$), dried ($MgSO_4$), and concentrated under reduced pressure.

Diol syn-3a: From 3-substituted 3-hydroxy- β -lactam *syn*-**2a** (41 mg, 0.11 mmol), 30 mg (82%) of diol *syn*-**3a** was obtained as a white solid after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 3:1). M.p. 143–145 °C (hexanes/ethyl acetate). $[\alpha]_D = +59.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 7.56$ (AA'XX', 2 H, C_6H_4), 6.87 (AA'XX', 2 H, C_6H_4), 6.05 (ddd, $^3J = 17.2$, 10.7, 5.3 Hz, =CH-), 5.52 (d, $^3J = 17.2$ Hz, 1 H, =CHH), 5.38 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1 H, =CHH), 4.43 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, 4'-H), 4.41 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, 3'-H), 4.24 (dd, $^2J = 8.9$, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, OCHH), 4.19 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.18 (br. s, 1 H, OH), 3.84 (dd, $^2J = 8.9$, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, OCHH), 3.79 (s, 3 H, MeO), 2.51 (br. s, 1 H, OH), 1.46 and 1.36 (s, each 3 H, Me_2C) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 167.1$ (CON), 156.8 (C_{Ar} ipso-O), 134.6 (=CH-), 130.5 (C_{Ar} ipso-N), 120.2 (2 CH_{Ar}), 118.5 (=CH₂), 114.0 (2 CH_{Ar}), 109.8 (Me_2C), 85.6 (C-3), 76.6 (C-4'), 73.4 (C-3'), 66.8 (CH_2O), 63.8 (C-4), 55.4 (MeO), 26.5 and 25.1 (Me_2C) ppm. IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 3317$, 1726 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%)

= 349 (46) [M]⁺, 149 (100). C₁₈H₂₃NO₆ (349.1): calcd. C 61.88, H 6.64, N 4.01; found C 61.59, H 6.72, N 3.98.

Diol anti-3a: From 3-substituted 3-hydroxy-β-lactam *anti-2a* (40 mg, 0.10 mmol), 20 mg (56%) of diol *anti-3a* was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 3:1). [α]_D = +74.3 (*c* = 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.52 (AA'XX', 2 H, C₆H₄), 6.87 (AA'XX', 2 H, C₆H₄), 5.90 (ddd, ³J = 17.0, 10.8, 6.0 Hz, 1 H, =CH-), 5.54 (d, ³J = 17.2 Hz, 1 H, =CHH), 5.35 (d, ³J = 10.6 Hz, 1 H, =CHH), 4.50 (br. d, ³J = 6.0 Hz, 1 H, 3'-H), 4.44 (q, ³J = 6.6 Hz, 1 H, 4'-H), 4.22 (dd, ²J = 8.9, ³J = 6.8 Hz, 1 H, OCHH), 4.17 (d, ³J = 6.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.05 (br. s, 1 H, OH), 3.82 (dd, ²J = 8.9, ³J = 6.9 Hz, 1 H, OCHH), 3.80 (s, 3 H, MeO), 2.57 (br. s, 1 H, OH), 1.45 and 1.36 (s, each 3 H, Me₂C) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 167.2 (CON), 156.8 (C_{Ar} ipso-O), 133.6 (=CH-), 130.4 (C_{Ar} ipso-N), 120.1 (2 CH_{Ar}), 119.2 (=CH₂), 114.0 (2 CH_{Ar}), 109.8 (Me₂C), 85.4 (C-3), 76.7 (C-4'), 74.2 (C-3'), 66.8 (CH₂O), 63.2 (C-4), 55.4 (MeO), 26.5 and 25.1 (Me₂C) ppm. IR (CHCl₃): ν̄ = 3385, 1735 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (%) = 349 (45) [M]⁺, 149 (100). C₁₈H₂₃NO₆ (349.1): calcd. C 61.88, H 6.64, N 4.01; found C 61.65, H 6.79, N 4.11.

General Procedure for the Preparation of β-Lactams 4: A solution of diol **3a** (45 mg, 0.13 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.03 mmol) in dimethoxypropane (4.5 mL) was heated at reflux temperature until complete disappearance of the starting material (TLC). The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography.

β-Lactam syn-4a: From diol *syn-3a* (20 mg, 0.06 mmol), 20 mg (90%) of compound *syn-4a* was obtained as a white solid after flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 3:1). M.p. 147–149 °C (hexanes/ethyl acetate). [α]_D = +64.4 (*c* = 1.4, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.63 (AA'XX', 2H, C₆H₄), 6.86 (AA'XX', 2 H, C₆H₄), 5.93 (ddd, ³J = 17.1, 10.1, 8.1 Hz, 1 H, =CH-), 5.49 (d, ³J = 17.0 Hz, 1 H, =CHH), 5.33 (d, ³J = 10.6 Hz, 1 H, =CHH), 4.61 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 3'-H), 4.44 (dt, ³J = 8.5, 6.7 Hz, 1 H, 4'-H), 4.33 (dd, ²J = 8.6, ³J = 7.0 Hz, 1 H, OCHH), 3.99 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, MeO), 3.76 (dd, ²J = 8.6, ³J = 6.3 Hz, 1 H, OCHH), 1.65 and 1.34 (s, each 3 H, Me₂C), 1.54 and 1.47 (s, each 3 H, Me₂C) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 164.7 (CON), 156.5 (C_{Ar} ipso-O), 131.1 (=CH-), 130.7 (C_{Ar} ipso-N), 122.0 (=CH₂), 119.6 (2 CH_{Ar}), 113.9 (2 CH_{Ar}), 112.1 (Me₂C), 109.8 (Me₂C), 90.5 (C-3), 81.7 (C-3'), 77.1 (C-4'), 66.6 (CH₂O), 63.2 (C-4), 55.4 (MeO), 27.7 and 24.7 (Me₂C), 26.6 and 26.1 (Me₂C) ppm. IR (CHCl₃): ν̄ = 1754 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (%) = 389 (89) [M]⁺, 149 (100). C₂₁H₂₇NO₆ (389.2): calcd. C 64.77, H 6.99, N 3.60; found C 64.59, H 6.87, N 3.49.

β-Lactam anti-4a: From diol *anti-3a* (45 mg, 0.13 mmol), 38 mg (76%) of compound *anti-4a* was obtained as a white solid after flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 3:1). M.p. 98–100 °C (hexanes/ethyl acetate). [α]_D = +36.8 (*c* = 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.65 (AA'XX', 2 H, C₆H₄), 6.86 (AA'XX', 2 H, C₆H₄), 5.86 (ddd, ³J = 17.3, 10.3, 7.1 Hz, 1 H, =CH-), 5.43 (d, ³J = 17.0 Hz, 1 H, =CHH), 5.39 (d, ³J = 9.5 Hz, 1 H, =CHH), 4.89 (d, ³J = 7.1 Hz, 1 H, 3'-H), 4.38 (dt, ³J = 8.6, ³J = 6.6 Hz, 1 H, 4'-H), 4.29 (dd, ²J = 8.5, ³J = 7.0 Hz, 1 H, OCHH), 4.19 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, MeO), 3.66 (dd, ²J = 8.6, ³J = 6.1 Hz, 1 H, OCHH), 1.58 and 1.33 (s, each 3 H, Me₂C), 1.55 and 1.53 (s, each 3 H, Me₂C) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 166.1 (CON), 156.5 (C_{Ar} ipso-O), 132.6 (=CH-), 130.8 (C_{Ar} ipso-N), 120.4 (=CH₂), 119.7 (2 CH_{Ar}), 113.9 (2 CH_{Ar}), 111.0 (Me₂C), 109.8 (Me₂C), 89.9 (C-3), 79.0 (C-

3'), 77.0 (C-4'), 67.1 (CH₂O), 64.9 (C-4), 55.4 (MeO), 26.5 and 24.6 (s, each 3 H, Me₂C), 26.0 and 25.1 (s, each 3 H, Me₂C) ppm. IR (CHCl₃): ν̄ = 1752 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (%) = 389 (93) [M]⁺, 149 (100). C₂₁H₂₇NO₆ (389.2): calcd. C 64.77, H 6.99, N 3.60; found C 64.69, H 7.01, N 3.72.

Supporting Information (see also the footnote on the first page of this article): Full spectroscopic and analytical data for previously unreported compounds not included in the Exp. Sect. are described in the Supporting Information. It contains compound characterization data and experimental procedures for compounds **2b–f** and **3b,c**, as well as ¹H and ¹³C NMR chemical shifts of representative hydrogen and carbon atoms of compounds **2**, **3**, and **4**.

Acknowledgments

We would like to thank the Dirección General de Investigación, Ministerio de Educación y Ciencia (DGI-MEC) (Project CTQ2006-10292), the Comunidad Autónoma de Madrid (CCG-07-UCM/PPQ-2308) and the Universidad Complutense de Madrid (Grant GR74/07) for financial support. C. A. thanks the MEC for a Ramón y Cajal contract. G. C. and R. C. thank the MEC and UCM, respectively, for predoctoral grants.

- [1] a) C. J. Unkefer, R. E. London, R. D. Durbin, T. F. Uchtyl, P. J. Langston-Unkefer, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 4993; b) T. D. Meek, J. V. Villafranca, *Biochemistry* **1980**, *19*, 5513; c) S. L. Sinden, R. D. Durbin, *Nature* **1968**, *219*, 379.
- [2] F. Benfatti, G. Cardillo, L. Gentilucci, R. Perciaccante, A. Tolomelli, A. Catapano, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9229.
- [3] A. Imada, K. Kitano, K. Kintana, M. Muroi, M. Asai, *Nature* **1981**, *289*, 590.
- [4] a) R. E. Dolle, M. J. Hughes, C.-S. Li, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1448; b) W. J. Greenlee, J. P. Springer, A. A. Patchett, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 165; c) J. E. Baldwin, M. Otsuka, P. M. Wallace, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3097; d) W. W. Stewart, *Nature* **1971**, *229*, 174.
- [5] S. Thaisrivongs, D. T. Pals, L. T. Kroll, S. R. Turner, F.-S. Han, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 976.
- [6] J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2305.
- [7] a) C. Lucatelly, F. Viton, Y. Gimbert, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9468; b) I. Ojima, T. Wang, F. Delalogue, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3663; c) I. Ojima, S. D. Kuduk, P. Pera, J. M. Veith, R. J. Bernacki, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 267.
- [8] For reviews, see: a) E. J. Corey, A. Guzmán-Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 388; b) K. Fujii, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037.
- [9] For a recent review, see: M. Lombardo, C. Trombini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3800.
- [10] a) A. Bottoni, M. Lombardo, G. P. Miscione, J. B. Pujol Algué, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 418; b) M. Lombardo, G. Rispoli, S. Licciulli, C. Trombini, D. D. Dhavale, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3789; c) M. Lombardo, K. Gianotti, S. Licciulli, C. Trombini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11725; d) M. Lombardo, S. Licciulli, C. Trombini, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9147; e) M. Lombardo, S. Morganti, F. d'Ambrosio, C. Trombini, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2823; f) M. Lombardo, R. Girotti, S. Morganti, C. Trombini, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2981; g) M. Lombardo, R. Girotti, S. Morganti, C. Trombini, *Chem. Commun.* **2001**, 2310.
- [11] For reviews on the stereoselective synthesis of biologically active compounds containing a polyhydroxylated chain, see, for instance: a) K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237; b) T. Nakata, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314; c) M. Inoue, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4379; d) S. H. Yeung, S. Y. Kang, H.-S. Lee, A. J. Buglass, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4537; e) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Rassu, P. Spanu, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677; f)

- C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1375; g) S. D. Rychnosky, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2021; h) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041.
- [12] See, for instance: a) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, M. R. Torres, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1635; b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6684; c) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, R. Rodríguez-Acebes, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 749; d) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1604; e) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Chem. Commun.* **2007**, 4788; f) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4501.
- [13] For reviews on organic reactions in aqueous media, see: a) U. M. Linström (Ed.), *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*, Blackwell, Oxford, **2007**; b) C. J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68; c) M. C. Pirrung, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1312; d) C. J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095; e) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751; f) K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4095; g) S. Ribe, P. Wipf, *Chem. Commun.* **2001**, 299; h) A. Lubineau, J. Augé, *Top. Curr. Chem.* **1999**, 206, 1; i) L. A. Paquette in *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Processing* (Eds.: P. T. Anastas, T. C. Williamson), Oxford University Press, New York, **1998**.
- [14] a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5208; for a review on the chemistry of azetidine-2,3-diones, see: b) B. Alcaide, P. Almendros, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 315.
- [15] 3-Bromopropenyl acetate was obtained as a 75:25 mixture of *E/Z* isomers and 3-bromopropenyl benzoate was obtained following two different experimental procedures as a 45:55 mixture of *E/Z* isomers and as the pure *E* isomer. For more details of the experimental procedures, see: M. Lombardo, S. Morganti, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 997.
- [16] B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *Synthesis* **2003**, 1163.
- [17] a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1411; b) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1925; c) see also ref.^[14a]
- [18] It has been reported that the main drawback associated with this process is the occurrence of intra- and intermolecular acyl transfer reactions associated with the nucleophilicity of the organoindium intermediates.^[15]
- [19] Lombardo et al. has studied the chromium-catalyzed reaction of cyclohexanecarbaldehyde with 3-bromopropenyl acetate, which affords mixtures of type **I** and **II** compounds, see: M. Lombardo, S. Morganti, S. Licciulli, C. Trombini, *Synlett* **2003**, 43.

Received: May 29, 2008

Published Online: July 29, 2008

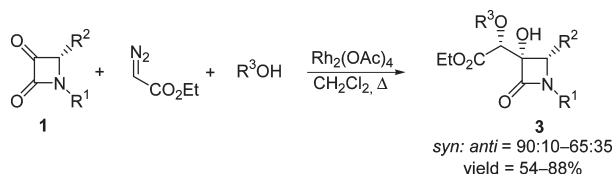
Rhodium-Catalyzed Synthesis of 3-Hydroxy- β -lactams via Oxonium Ylide Generation: Three-Component Reaction between Azetidine-2,3-diones, Ethyl Diazoacetate, and Alcohols

Benito Alcaide,^{*,†} Pedro Almendros,[‡] Cristina Aragoncillo,[†] Ricardo Callejo,[†] M. Pilar Ruiz,[†] and M. Rosario Torres[§]

[†]Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad Complutense, 28040-Madrid, Spain, [‡]Instituto de Química Orgánica General, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain, and [§]Laboratorio de Difracción de Rayos X, Facultad de Química, Universidad Complutense, 28040-Madrid, Spain

alcaideb@quim.ucm.es

Received September 11, 2009



3-Substituted-3-hydroxy- β -lactams, with two new adjacent stereogenic centers, have been prepared in a single step by a rhodium-catalyzed, three-component reaction between azetidine-2,3-diones, ethyl diazoacetate, and alcohols. Good to moderate stereoselectivity was obtained depending on the alcohol used. The stereochemistry of the new centers has been undoubtedly assigned by single crystal X-ray diffraction.

The 3-substituted-3-hydroxy- β -lactam skeleton represents an efficient carboxylate mimic,¹ showing a promising activity in acyl CoA-cholesterol acyltransferase inhibition assays,²

*To whom correspondence should be addressed.

(1) (a) Unkefer, C. J.; London, R. E.; Durbin, R. D.; Uchytel, T. F.; Langston-Unkefer, P. J. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 4993. (b) Meek, T. D.; Villafranca, J. V. *Biochemistry* **1980**, *19*, 5513. (c) Sinden, S. L.; Durbin, R. D. *Nature* **1968**, *219*, 379.

(2) Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Percicante, R.; Tolomelli, A.; Catapano, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9229.

(3) Imada, A.; Gitano, K.; Kintana, K.; Muroi, M.; Asai, M. *Nature* **1981**, *289*, 590.

(4) (a) Dolle, R. E.; Hughes, M. J.; Li, C.-S.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1448. (b) Greenlee, W. J.; Springer, J. P.; Patchett, A. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 165. (c) Baldwin, J. E.; Otsuka, M.; Wallace, P. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3097.

(5) As an example, (2*R*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-5-methylhexanoic acid (norstatine) and (3*R*,4*S*)-4-amino-3-hydroxy-5-methylheptanoic acids (statine) are residues for peptide inhibitors of enzymes such as rennin and HIV protease. For rennin, see: Thaisrivongs, S.; Pals, D. T.; Kroll, L. T.; Turner, S. R.; Han, F.-S. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 976. For HIV protease, see: Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2305.

and is present in several pharmacologically active monobactams such as sulfacezin and related products³ and in enzyme inhibitors such as tabtoxin and its analogues.⁴ In addition, these compounds are precursors of therapeutically important compounds.⁵

On the other hand, the chemistry of diazo compounds is a prolific area and a wide variety of literature has been reported.⁶ In this context, the chemistry of carbonyl, phosphorus, sulfur, and ammonium ylides has been widely employed in organic synthesis.⁷

Multicomponent reactions (MCR) are a straightforward synthetic tool to obtain structural complexity from three or more reactants in a single reaction process, with greater efficiency and atom economy.⁸ Recently, Hu has described a novel reaction involving the Rh(II)-catalyzed aldol-type three-component reaction of methyl phenyldiazoacetate with an alcohol and an aldehyde(imine) providing a synthetic route to access highly substituted hydroxy(amino) acid skeletons with several quaternary centers in a single step (Scheme 1).⁹ Of particular interest was the reaction with isatins as the carbonyl component.^{9d}

Continuing with our work on the asymmetric synthesis of nitrogenated compounds of biological interest,¹⁰ in this contribution we report the synthesis of 3-substituted-3-hydroxy- β -lactams with two new adjacent stereogenic centers in a single step via an efficient and stereoselective trapping of oxonium ylide with azetidine-2,3-diones.

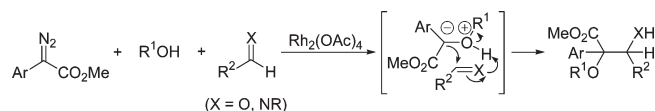
(6) (a) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577. (b) Wee, A. G. H. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 499.

(7) For carbonyl ylides, see: (a) Doyle, M. P.; McKervy, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, 1998. (b) Li, A. H.; Dai, L. X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341. (c) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223. (d) Ye, T.; McKervy, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091. For phosphonium ylides, see: (e) Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; Vicente, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034. (f) Maryanoff, B. E.; Retiz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. For oxonium ylides, see: (g) Tester, R. W.; West, F. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4631. (h) West, F. G.; Eberlein, T. H.; Tester, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2857. (i) Pirrung, M. P.; Werner, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6060. (j) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F.; Fryxell, G. E.; Stull, P. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 817. For ammonium ylides, see: (k) West, F. G.; Naidu, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1177. (l) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Claxton, E. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 46. (m) Doyle, M. P.; Tamblin, W. H.; Bagheri, V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5094.

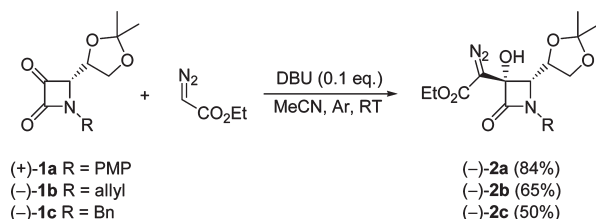
(8) For reviews of multicomponent reaction, see: (a) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439. (b) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463. (c) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693. (d) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (e) Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Streekenth, A. R.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899. (f) *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley: Weinheim, Germany, 2005.

(9) (a) Zhu, Y.; Zhai, C.; Yue, Y.; Yang, L.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2009**, 1362. (b) Hu, W.; Xu, X.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.; Hu, J.; Yang, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782. (c) Huang, H.; Guo, X.; Hu, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1337. (d) Guo, X.; Huang, H.; Yang, L.; Hu, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4721. (e) Lu, C.; Liu, H.; Chen, Z.; Hu, W.; Mi, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 83. (f) Huang, H.; Wang, Y.; Chen, Z.; Hu, W. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 531. (g) Wang, Y.; Chen, Z.; Mi, A.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2004**, 2486. (h) Wang, Y.; Zhu, Y.; Chen, Z.; Mi, A.; Hu, W.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3923.

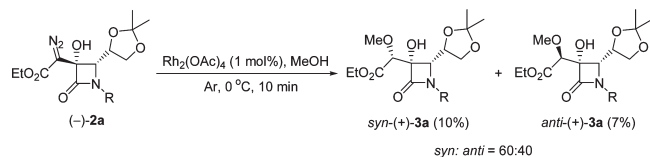
(10) See, for instance: (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Quirós, M. T. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 3344. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Cabrero, G.; Callejo, R.; Ruiz, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4434. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6684. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Rodríguez-Acebes, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 749. (e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4788.

SCHEME 1. Trapping of Oxonium Ylides with Aldehydes and Imines


The starting materials, azetidine-2,3-diones **1a–c**, have been efficiently prepared in optically pure form from aromatic or aliphatic (*R*)-2,3-*O*-isopropylideneglyceraldehyde-derived imines by Staudinger reaction with acetoxyacetyl chloride in the presence of Et₃N, followed by sequential transesterification and Swern oxidation, as we have previously reported.¹¹ Racemic azetidine-2,3-dione **1d** has been prepared from a tolyl-derived imine following our previous procedure.¹² First, the nucleophilic addition of azetidine-2,3-diones **1** with ethyl diazoacetate in the presence of catalytic amounts of DBU affording the corresponding addition products **2** in moderate to good yields has been investigated (Scheme 2). Incorporation of the diazo functionality to 3-hydroxy- β -lactams **2** was confirmed by IR spectroscopy (2100–2110 cm^{−1}). Interestingly, under basic conditions, no epimerization of the starting ketones was observed.

SCHEME 2. Nucleophilic Addition of Ethyl Diazoacetate to Azetidine-2,3-diones 1 (PMP = 4-MeOC₆H₄)


Our initial aim was to explore the reactivity of diazo- β -lactams **2** in the presence of alcohols and catalytic amounts of Rh₂(OAc)₄ in order to obtain the corresponding insertion products. Thus, treatment of diazo- β -lactam (−)-**2a** in methanol with a catalytic amount of Rh₂(OAc)₄ at 0 °C gave **3a** as a mixture of *syn/anti* isomers in a 60:40 ratio in very low yield (Scheme 3).

SCHEME 3. Insertion Reaction of Diazo- β -lactam 2a with MeOH Catalyzed by Rh₂(OAc)₄


Due to the unsuccessful result obtained under the above sequential conditions, we decided to test the reaction of azetidine-2,3-diones **1** under the three-component conditions.⁹ For our first experiment we chose azetidine-2,3-dione (+)-**1a** as a model system for the study of the three-component

reaction with methanol. Thus, reaction of azetidine-2,3-dione **1a** in the presence of 1 equiv of ethyl diazoacetate and 1 equiv of methanol under rhodium catalysis (1 mol %) cleanly afforded 3-substituted-3-hydroxy- β -lactam **3a** with good diastereoselectivity (*syn:anti*, 90:10) in high yield (88%). Fortunately, both isomers were separated by flash chromatography. When azetidine-2,3-diones (−)-**1b** and (±)-**1d** were used instead of the α -keto β -lactam (+)-**1a**, the reactions proceeded in a similar manner, giving the corresponding polysubstituted- β -lactams **3** with a slight reduction in yield and selectivity (entries 2 and 3, Table 1). Comparable yields and selectivities were obtained when other primary alcohols were tested, as allyl alcohol (see entry 4, Table 1); however, β -lactam **3d** was obtained as an inseparable mixture of *syn:anti* diastereomers (85:15). Replacing Rh₂(OAc)₄ by affordable Cu(acac)₂ did not improve the reactivity of the azetidine-2,3-diones **1**. In fact, lower yield and selectivity were observed along with longer reaction times (see entry 5, Table 1). Interestingly, reaction of azetidine-2,3-diones (+)-**1a** and (±)-**1d** with a more hindered alcohol (*i*-PrOH) in the conditions described above gave the corresponding alcohols **3e** and **3f** in similar reaction times with a slight decrease of the diastereoselectivity (see entries 6 and 7, Table 1). However, when the three-component reaction of azetidine-2,3-diones **1** was carried out with *tert*-butanol, addition of a second batch of ethyl diazoacetate and *tert*-butanol was necessary to obtain full conversion with a slight decrease of the diastereomeric excess in alcohols **3** (see entries 8 and 9, Table 1). A dramatic reduction of the selectivity (57:43–56:44) was observed when the reaction was carried out in ketones **1** with water (see entries 10, 11, and 12, Table 1). Probably, the high reactivity of the oxonium ylide generated is responsible for the low diastereoselectivity observed in these experiments.

When titanium(IV) isopropoxide was used instead alcohols,¹³ the corresponding 3-hydroxy- β -lactams **3** were obtained, with a notable change in the selectivity being the *anti*-isomer as the major product of the reaction (see entries 13 and 14, Table 1).

The stereoselectivity at the new stereogenic center C3 is believed to be controlled by the bulky substituent at C4; one face of the carbonyl group is blocked and thus the oxonium ylide preferentially approaches the less hindered face.^{10c} The stereochemical outcome of the overall addition reaction of oxonium ylides to azetidine-2,3-diones can be rationalized by the five-membered cyclic transition states **TS1** and **TS2** (Scheme 4). Thus, interaction of the ethoxycarbonyl group of the oxonium ylide with H4 of the β -lactam would determine the reaction to take place mainly through **TS1**, affording the *syn*-isomer. However, the opposite selectivity observed in the reaction with titanium(IV) isopropoxide would be explained via transition states **TS3** and **TS4**. In this case, chelation of the titanium atom to both carbonyl functionalities of azetidine-2,3-dione and the ester group via **TS4** would explain the preferential formation of the *anti*-isomer.

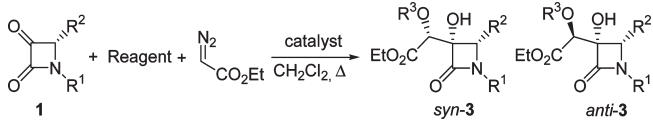
Configurational assignment for adducts *syn*- and *anti*-**3** was achieved by derivatization to the corresponding acetonides **4** (Scheme 5). Treatment of enantiomerically pure *syn*-**3i**, *anti*-**3i**, *syn*-**3j**, and *anti*-**3j** in the presence of 2,2-dimethoxypropane and catalytic amounts of pyridinium *p*-toluenesulfonate at reflux temperature provided the expected acetonides *syn*- and *anti*-**4** in

(11) (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5208. For a review on the chemistry of azetidine-2,3-diones, see: (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 315.

(12) Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; Redondo, M. C. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 637.

(13) Lu, C.-D.; Liu, H.; Chen, Z.-Y.; Hu, W.-H.; Mi, A.-Q. *Chem. Commun.* **2005**, 2624.

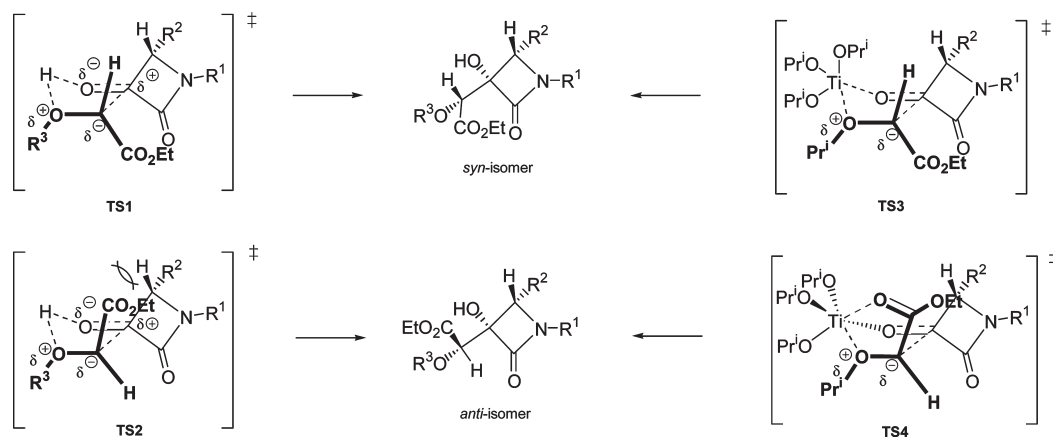
TABLE 1. Rh(II)-Catalyzed Three-Component Reaction of Azetidine-2,3-diones 1a–d, Ethyl Diazoacetate, and Alcohols



entry	substrate	R ¹	R ²	R ³	reagent	catalyst ⁱ	t (h) ^d	product	syn/anti	yield (%)
1	(+)-1a	PMP ^a	Diox ^b	Me	MeOH	Rh ₂ (OAc) ₄	7	3a	90:10 ^e	80:8 ^g
2	(-)-1b	Allyl	Diox ^b	Me	MeOH	Rh ₂ (OAc) ₄	28	3b	86:14 ^f	46:8 ^g
3	(±)-1d	PMP ^a	4-MeC ₆ H ₄	Me	MeOH	Rh ₂ (OAc) ₄	24	3c	85:15 ^e	60:11 ^g
4	(+)-1a	PMP ^a	Diox ^b	2-propenyl	Allyl alcohol	Rh ₂ (OAc) ₄	21	3d	85:15 ^f	67 ^h
5	(+)-1a	PMP ^a	Diox ^b	Me	MeOH	Cu(acac) ₂ ^c	48	3a	67:33 ^e	49:23 ^g
6	(+)-1a	PMP ^a	Diox ^b	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -PrOH	Rh ₂ (OAc) ₄	7	3e	75:25 ^e	62:14
7	(±)-1d	PMP ^a	4-MeC ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -PrOH	Rh ₂ (OAc) ₄	24	3f	81:19 ^e	68:16
8	(+)-1a	PMP ^a	Diox ^b	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -BuOH	Rh ₂ (OAc) ₄	46	3g	75:25 ^e	60 ^h
9	(±)-1d	PMP ^a	4-MeC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -BuOH	Rh ₂ (OAc) ₄	44	3h	65:35 ^e	43:23 ^g
10	(+)-1a	PMP ^a	Diox ^b	H	H ₂ O	Rh ₂ (OAc) ₄	4	3i	56:44 ^f	37:29 ^g
11	(±)-1d	PMP ^a	4-MeC ₆ H ₄	H	H ₂ O	Rh ₂ (OAc) ₄	7	3j	56:44 ^f	37:29 ^g
12	(-)-1c	Bn	Diox ^b	H	H ₂ O	Rh ₂ (OAc) ₄	7	3k	57:43 ^f	40:30 ^g
13	(+)-1a	PMP ^a	Diox ^b	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₄	Rh ₂ (OAc) ₄	2.5	3e	37:63 ^e	23:47 ^g
14	(±)-1d	PMP ^a	4-MeC ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	Ti(<i>i</i> -PrO) ₄	Rh ₂ (OAc) ₄	6	3f	40:60 ^e	26:54 ^g

^aPMP = 4-MeOC₆H₄. ^bDiox = 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl. ^cacac = acetylacetonate. ^dReaction progress was followed by TLC. ^eThe ratio was determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra (300 MHz) of the crude reaction mixtures before purification. ^fThe ratio was determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra (300 MHz) of the crude reaction mixtures after purification. ^gYield of pure, isolated isomers with correct analytical and spectral data. ^hYield of pure, isolated mixture of isomers. ⁱRh₂(OAc)₄ (1 mol %); Cu(acac)₂ (10 mol %).

SCHEME 4. Rationalization of the Selectivity Observed in the Three-Component Reaction of Azetidine-2,3-diones 1 via TS1–TS4



excellent yields. The structures and configurations of compounds 2–4 were established by one- and two-dimensional

(14) Selected NOE enhancements are collected in the Supporting Information. NOE irradiation of H3' in *syn*-(+)-4a resulted in enhancement of the signal corresponding to H4 (3%). Conversely, the same NOE enhancement was observed for H3' upon irradiation of H4, which is consistent with a *syn* relative stereochemistry between H4 and H3' and *R* configuration at C3'. A NOE enhancement of 0.2% for H4 in *anti*-(+)-4a on irradiating the signal corresponding to H3' is in good agreement with an *anti* relative disposition between H3' and H4 in *anti*-(+)-4a (*S* configuration at the new stereogenic center at C3').

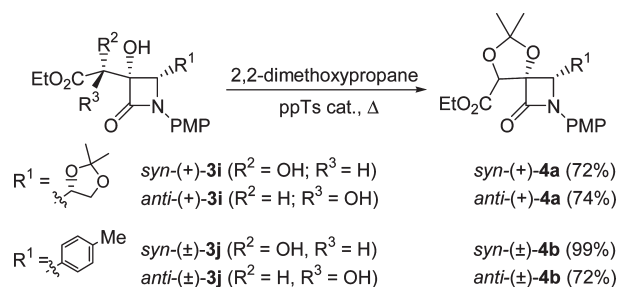
(15) X-ray data of *syn*-(±)-3f: crystallized from *n*-hexane/CH₂Cl₂ at 20 °C; C₂₄H₂₉NO₆ (*M*_r = 427.48); triclinic; space group = *P*1̄; *a* = 9.2178(10) Å, *b* = 10.9974(12) Å, *c* = 12.3831(13) Å; α = 79.964(2)°, β = 71.839(2)°, γ = 89.979(2)°; *V* = 1172.6(2) Å³; *Z* = 2; ρ_{calcd} = 1.211 mg m⁻³; μ = 0.087 mm⁻¹; *F*(000) = 456. A transparent crystal of dimensions 0.35 × 0.17 × 0.17 mm³ was used; 4016 [*R*(int) = 0.0425] independent reflections were collected. Data were collected [Mo Kα radiation (λ = 0.71073 Å)] over a hemisphere of the reciprocal space by combination of three exposure sets. Each exposure of 20 and 30 s covered 0.3 in γ. The structure was solved by direct methods and Fourier synthesis. It was refined by full-matrix least-squares procedures on *F*² (SHELXL-97). The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined only in terms of their coordinates. CCDC-739823 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Center via www.ccdc.cam.ac.uk/deposit.

NMR techniques. The configuration at C3' for isomers *syn*- and *anti*-4a was deduced by comparison of NOE experiments.¹⁴ This structural and configurational assignment was confirmed by X-ray diffraction analysis of compounds *syn*-(±)-3f¹⁵ (Figure S1 in the SI) and *syn*-(−)-3k (Figure S3 in the SI).¹⁶

In conclusion, we have presented a new synthesis of densely functionalized enantiopure 3-substituted-3-hydroxy-β-lactams via a three-component reaction between azetidine-2,3-diones,

(16) X-ray data of *syn*-(−)-3k: crystallized from *n*-hexane/CH₂Cl₂ at 20 °C; C₁₉H₂₅NO₇ (*M*_r = 379.40); orthorhombic; space group = *P*2(1)2(1)2(1)/*n*; *a* = 5.5776(7) Å, *b* = 13.9511(17) Å, *c* = 25.656(3) Å; α = 90°, β = 90°, γ = 90°; *V* = 1996.4(4) Å³; *Z* = 4; ρ_{calcd} = 1.262 mg m⁻³; μ = 0.096 mm⁻¹; *F*(000) = 808. A transparent crystal of dimensions 0.45 × 0.07 × 0.04 mm³ was used; 3507 [*R*(int) = 0.1120] independent reflections were collected. Data were collected [Mo Kα radiation (λ = 0.71073 Å)] over a hemisphere of the reciprocal space by combination of three exposure sets. Each exposure of 20 and 30 s covered 0.3 in γ. The structure was solved by direct methods and Fourier synthesis. It was refined by full-matrix least-squares procedures on *F*² (SHELXL-97). The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined only in terms of their coordinates. CCDC-739824 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Center via www.ccdc.cam.ac.uk/deposit.

SCHEME 5. Synthesis of Acetonides 4



ethyl diazoacetate, and alcohols in the presence of a catalytic amount of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Experimental Section

General. The same experimental techniques were used as previously reported.^{10b}

General Procedure for the Synthesis of 3-Hydroxy-3-substituted-β-Lactams 5 via Multicomponent Reaction: Method A. To a refluxed solution of azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (10 mL) were added the corresponding alcohol or water (1.2 mmol), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.01 mmol), and ethyl diazoacetate (1.2 mmol). After 2 h, a second batch of alcohol or water (1.2 mmol) and ethyl diazoacetate (1.2 mmol) were added. Then, the reaction mixture was heated under reflux until complete disappearance of the starting material (TLC). The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and filtered off over a short path of Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.

3-Hydroxyazetidine-2-one 3a: Method A. From 50 mg (0.17 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, compound **3a** was obtained as a mixture of isomers in a *syn/anti* ratio (90:10). After flash

chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 3:1) 56 mg (80%) of the less polar compound *syn*-(+)-**3a** and 6 mg (8%) of the more polar compound *anti*-(+)-**3a** were obtained. *syn*-(+)-**3a**: Colorless oil. $[\alpha]_D^{25} +108.4$ (*c* 1.2, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz) δ 1.34, 1.44, 3.40, 3.79 (s, 3H each), 1.34 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (dd 1H, $J = 8.6, 7.1$ Hz), 4.12 (s, 1H), 4.18 (dd, 1H, $J = 8.7, 6.6$ Hz), 4.31 (m, 2H), 4.42 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 4.96 (br s, 1H), 6.85 (AA'XX', 2H), 7.54 (AA'XX', 2H). ^{13}C NMR (75 MHz) δ 170.1, 165.9, 156.8, 130.4, 120.4, 114.0, 109.7, 84.3, 79.8, 76.3, 66.4, 62.7, 61.8, 58.8, 55.4, 26.4, 25.3, 14.2. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3314, 1731. EM-IE (m/z) 409 ($\text{M}^{+\bullet}$, 30), 149 ($[\text{PMP} - \text{N}=\text{C}=\text{O}]^{+\bullet}$, 100). HRMS (ESI) for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NNaO}_8$ ($\text{M} + \text{Na}$) calcd 432.1634, found 432.1629. *anti*-(+)-**3a**: Colorless oil. $[\alpha]_D^{25} +81.7$ (*c* 0.2, CHCl_3). ^1H NMR (700 MHz) δ 1.18 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.34, 1.48, 3.55, 3.80 (s, 3H each), 3.76 (dd, 1H, $J = 8.7, 6.4$ Hz), 3.89 (br s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.12–4.23 (m, 3H), 4.30 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.42 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.86 (AA'XX', 2H), 7.59 (AA'XX', 2H). ^{13}C NMR (175 MHz) δ 168.9, 164.2, 156.6, 130.7, 119.8, 114.0, 109.9, 84.2, 80.8, 76.6, 66.5, 63.5, 62.2, 59.5, 55.4, 26.5, 25.0, 14.0. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3350, 1747. HRMS (ESI) for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_8$ ($\text{M} + \text{H}$) calcd 410.1815, found 410.1803.

Acknowledgment. We would like to thank the Dirección General de Investigación, Ministerio de Educación y Ciencia (DGI-MEC) (Project CTQ2006-10292), and the Universidad Complutense UCM-BSCH (Grant GR58/08) for financial support. C.A. thanks the MEC for a Ramón y Cajal contract cofinanced by the European Social Fund. R.C. thanks the MEC for a predoctoral grant.

Supporting Information Available: Compound characterization data and experimental procedures for compounds **2a–c**, **3b–k**, **4a**, and **4b**, as well as X-ray data for compounds *syn*-(±)-**3f** and *syn*-(−)-**3k**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

Ring Expansion *versus* Cyclization in 4-Oxoazetidine-2-carbaldehydes Catalyzed by Molecular Iodine: Experimental and Theoretical Study in Concert

Benito Alcaide,^{a,*} Pedro Almendros,^{b,*} Gema Cabrero,^a Ricardo Callejo,^a M. Pilar Ruiz,^a Manuel Arnó,^c and Luis R. Domingo^{c,*}

^a Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

Fax: (+34)-91-394-4103; e-mail: alcaideb@quim.ucm.es


^b Instituto de Química Orgánica General, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

Fax: (+34)-91-564-4853; e-mail: Palmendros@iqog.csic.es

^c Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, C/ Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

Fax: (+34)-96-354-3880; e-mail: domingo@utopia.uv.es

Received: March 5, 2010; Revised: May 31, 2010; Published online: July 7, 2010

 Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201000171>.

Abstract: Molecular iodine (10 mol%) efficiently catalyzes the ring expansion of 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes in the presence of *tert*-butyldimethylsilyl cyanide, or allylic and propargylic trimethylsilanes to afford protected 5-functionalized-3,4-dihydropyrrolidin-2-ones with good yield and high diastereoselectivity, through a C3–C4 bond cleavage of the β -lactam nucleus. Interestingly, in contrast to the iodine-catalyzed reactions of 3-alkoxy- β -lactam aldehydes which lead to the corresponding γ -lactam derivatives (rearrangement adducts), the reactions of 3-

aryloxy- β -lactam aldehydes under similar conditions gave β -lactam-fused chromanes (cyclization adducts) as the sole products, through exclusive electrophilic aromatic substitution involving the C3 aromatic ring and the carbaldehyde. In order to support the mechanistic proposals, theoretical studies have been performed.

Keywords: aldehydes; catalysis; iodine; lactams; reaction mechanisms

Introduction

β -Lactams are not only the most commonly prescribed antibacterial agents,^[1] but also the use of the β -lactam nucleus as chiral building block to prepare α - and β -amino acids, alkaloids, heterocycles, taxoids, and other types of compounds of biological and medicinal interest is now well established.^[2] However, although many efforts have been made in this field, there is a lack of information on the direct conversion of β -lactam aldehydes into the pharmacologically relevant pyrrolidine core. In particular, iminosugars based on polyhydroxylated pyrrolidines have attracted a great deal of attention due to the range of biological activities they show, exhibiting action as inhibitors of the enzymes α -galactosidase, α -glucosidase, and glycosidase.^[3]

On the other hand, iodine-catalyzed reactions have captured much recent attention because of the low cost, ready availability, environmentally benign character, and high tolerance to air and moisture of molecular iodine.^[4] In a preliminary study,^[5] a single-step catalytic ring expansion approach from 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes to enantiopure 5-cyano-3,4-dihydropyrrolidin-2-ones was achieved by the use of molecular iodine in the presence of *tert*-butyldimethylsilyl cyanide. The reactivity observed in the above reactions was substantially different from that reported for related simple catalysts and suggested that it was strongly modulated by the nature of the catalyst.^[6] Albeit starting from slightly different substrates and triggered by different reaction conditions, the conversion of 3-alkoxy-4-(1-haloalkyl)azetidin-2-ones into 3-alkoxypyrrolidin-2-ones proceeds *via* a closely related mechanistic protocol, and may be considered

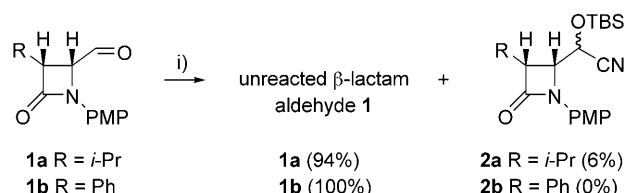
an analogue β - to γ -lactam ring expansion.^[7] Following our commitment in β -lactam chemistry and catalytic processes of synthetic utility,^[8] in this paper we report a systematic investigation of the iodine-catalyzed ring expansion of 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes that fully confirms and extends our earlier conclusions and establishes a regio- and stereocontrolled versatile route to a variety of enantiopure 5-functionalized-3,4-dihydropyrrolidin-2-ones, together with a chemodivergent reactivity, namely, the Friedel–Crafts cyclization to β -lactam fused chromanes. Besides, the mechanisms of these iodine-catalyzed reactions have been theoretically investigated.

Results and Discussion

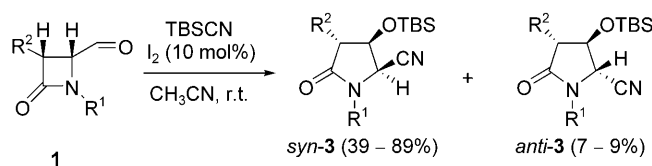
Taking into account both that iodine has been identified as a mild catalyst to promote the addition of trimethylsilyl cyanide to aldimines and ketones,^[9] as well as our recent contribution on the Lewis acid-catalyzed hydrocyanation of β -lactam aldehydes,^[6] we decide to test the mild Lewis acidity associated with iodine for the cyanosilylation of 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes.

Starting substrates, 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **1a–r**, were prepared both in the racemic form and in optically pure form using standard methodology. Racemic compounds **1a** and **1b** were obtained as single *cis*-diastereoisomers, following our one-pot method from *N,N*-di-(*p*-methoxyphenyl)glyoxal diimine.^[10] Enantiopure 2-azetidinones **1c–l**, were prepared using standard methodology as single *cis*-enantiomers from imines of (*R*)-2,3-*O*-isopropylidene glycerinaldehyde, through Staudinger reaction with the corresponding alkoxy(aryloxy)acetyl chloride in the presence of Et₃N, followed by sequential acidic acetone hydrolysis and oxidative cleavage.^[10] Enantiopure spiranic or 3-substituted 3-alkoxy- β -lactam aldehydes **1m** and **1n** were prepared from (*S*)-4-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-(4-methoxyphenyl)azetidine-2,3-dione *via* metal-mediated Barbier-type carbonyl addition reactions in aqueous media followed by functionalization reactions, as we recently described.^[11] Optically pure *trans*-4-oxoazetidine-2-carbaldehyde *epim*-**1c** was prepared adopting literature methodology.^[12] Initial attempts to promote the cyanosilylation reaction of 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes with *tert*-butyldimethylsilyl cyanide (TBSCN) were performed with 3-alkyl(aryl) substrates **1a** and **1b** by the use of molecular iodine as the catalyst. Unfortunately, the starting aldehyde was recovered as the main component together with small amounts of the *O*-silylated cyanohydrin **2a** when a three-fold excess of TBSCN was used (Scheme 1).

Next, we turned our attention to 3-alkoxy-4-oxoazetidine-2-carbaldehydes, and so we treated β -lactam



Scheme 1. Reaction of 3-alkyl(aryl)-4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **1a** and **1b** with TBSCN under iodine catalysis. *Reagents and conditions:* i) TBSCN (3 equiv.), 10 mol% I₂, MeCN, room temperature, 6 h. TBSCN = *tert*-butyldimethylsilyl cyanide, PMP = 4-MeOC₆H₄.



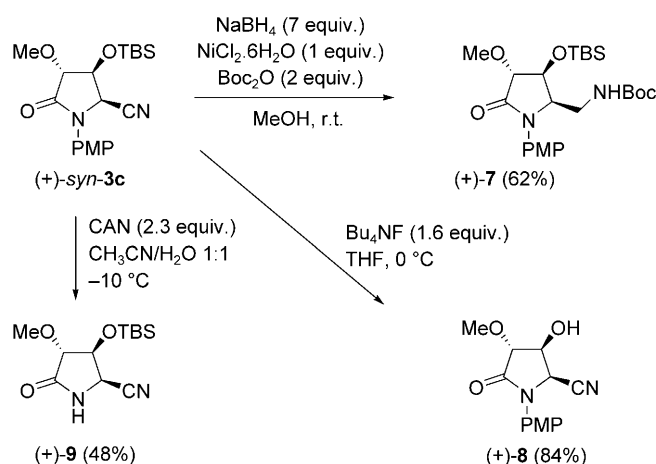
Scheme 2. Diastereoselective ring expansion of β -lactam aldehydes **1** to masked pyroglutamic acid derivatives **3** catalyzed by molecular iodine in the presence of TBSCN.

aldehyde **1c** with TBSCN under molecular iodine catalysis. To our delight, we obtained instead of the expected β -lactam cyanohydrin the enantiopure 5-cyano-3,4-dihydropyrrolidin-2-one **3c** in 89% yield (Scheme 2, see also Supporting Information, Table S1), which can be regarded as a hybrid of the pharmacologically relevant subunits of iminosugar and pyroglutamic acid.^[13] This result may be explained through a C3–C4 bond cleavage of the 2-azetidinone nucleus followed by rearrangement; the ring expansion reaction not being compatible with C3 substituents at the β -lactam ring different from alkoxy groups (aldehydes **1a** and **1b**, see Scheme 1). When identical conditions were applied to 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **1d–l**, similar rearrangement reactions occurred to afford the corresponding adducts **3d–l** in good yields (Scheme 2, see also Supporting Information, Table S1). Gratifyingly, when the reaction was not totally stereoselective, in all cases the diastomeric adducts *syn*-**3** and *anti*-**3** could be easily separated by gravity flow chromatography, the isomeric products *anti*-**3** being the less polar compounds. The cyclic structures and the stereochemistry of masked pyroglutamic acid derivatives **3** were established by one- and two-dimensional NMR techniques and NOE experiments. The values for vicinal coupling constants (see Supporting Information, Table S2) show unequivocally an *anti/syn* orientation for protons H3–H4/H4–H5 in compounds *syn*-**3** and *anti/anti* in compounds *anti*-**3**, in agreement with that reported in the literature for related products.^[14]

At this point, we became intrigued as to whether appropriately selected silylated nucleophiles different

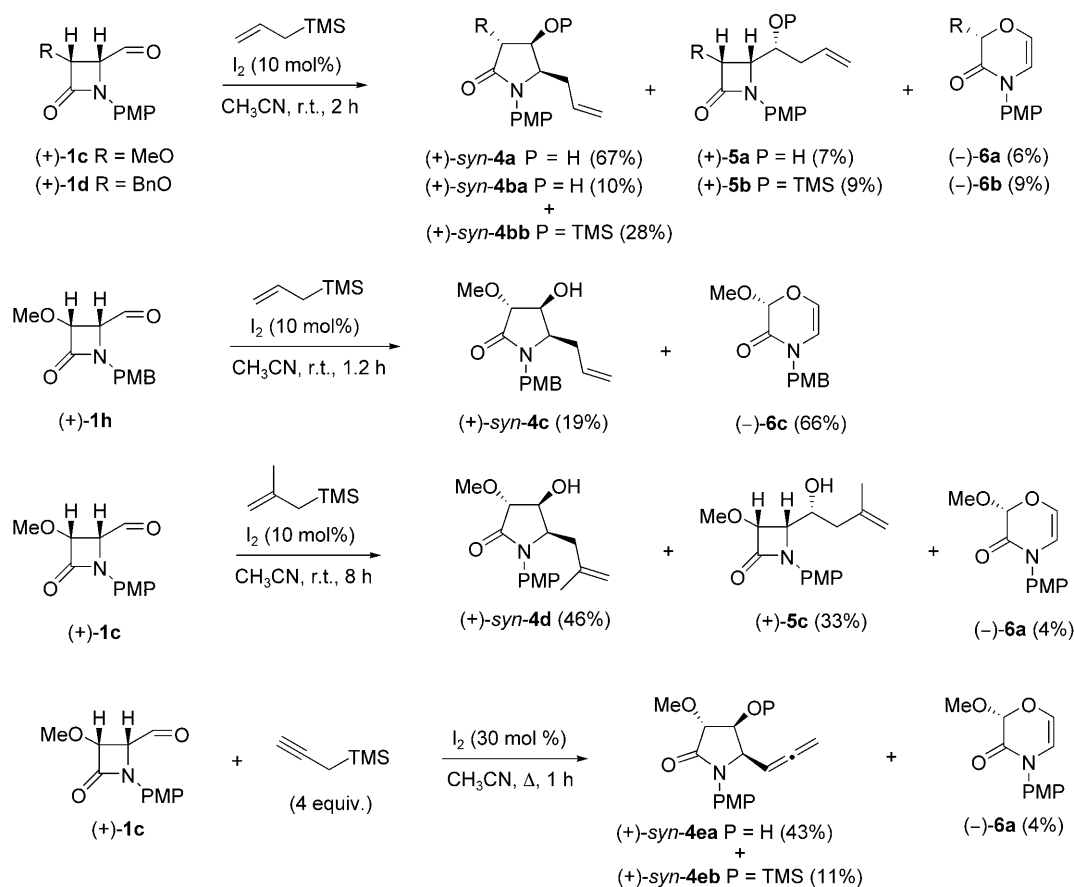
from TBSCN, for instance, allylic and propargylic trimethylsilanes, could be used for the iodine-catalyzed ring expansion reaction. In the event, mixtures of separable isomers were in general obtained in moderate or good combined yields (56–80%). When the resulting reaction mixtures were subjected to column chromatography, 5-functionalized-2-pyrrolidinones **4** (major product, except for aldehyde **1h**), along with homoallylic alcohols (Sakurai products) **5** and morpholinones **6**, were obtained. The most significant results for different 3-alkoxy-4-oxoazetidine-2-carbaldehydes are summarized in Scheme 3.

In order to show the capacity of the method to prepare an array of γ -lactams bearing chemical diversity, several functionalities of the 2-pyrrolidinone nucleus in γ -lactam *syn-3c* were selectively manipulated (Scheme 4). Thus, the controlled reduction of the cyano group in the γ -lactam cyanohydrin derivative *syn-3c* with $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ and subsequent Boc protection, chemoselectively afforded aminoalkylpyrrolidinone **7**.^[15] Chemoselective cleavage of the TBS and PMP protecting groups under standard conditions, yielded γ -lactams **8** and **9** bearing free amino and hydroxy functionalities.

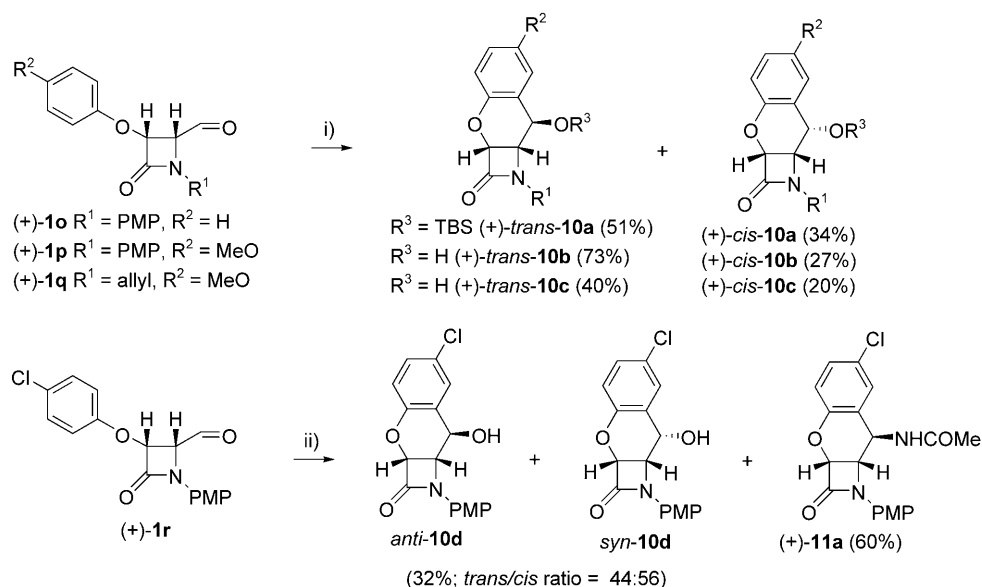


Scheme 4. Selective manipulations of polyfunctional γ -lactam *syn-3c*. PMP = 4-MeOC₆H₄, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl.

We subsequently wished to expand the scope of our study to include aryloxy substituents at the C3 position of the β -lactam ring. Thus, several 3-aryloxy-4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **1o–r**, were treated with molecular iodine. A smooth reaction took place, but



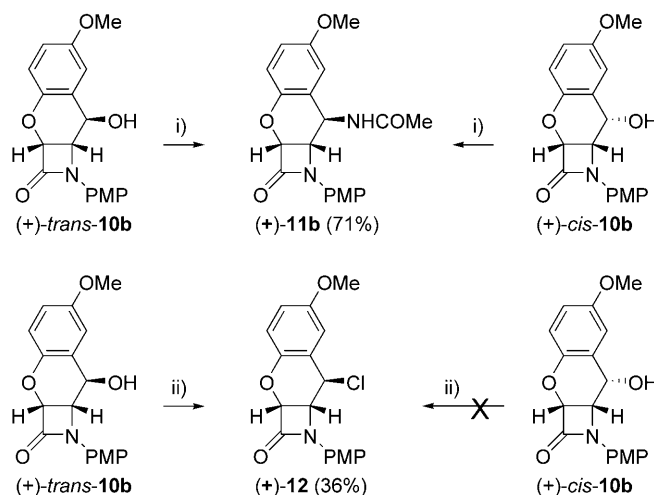
Scheme 3. Molecular iodine-catalyzed reaction in the presence of unsaturated trimethylsilanes of 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **1c**, **1d**, and **1h**. PMP = 4-MeOC₆H₄, TMS = trimethylsilyl.



Scheme 5. Cyclization of 3-aryloxy- β -lactam aldehydes **1o–r** to β -lactam-fused chromanes **10** and **11** catalyzed by molecular iodine in the presence of TBSCN. *Reagents and conditions:* i) TBSCN (2 equiv.), 50 mol% I_2 , MeCN, room temperature, **10a**: 1 h; **10b**: 72 h; **10c**: 17 h. ii) TBSCN (2 equiv.), 100 mol% I_2 , MeCN, reflux, 72 h. TBSCN = *tert*-butyldimethylsilyl cyanide, PMP = 4-MeOC₆H₄.

the expected γ -lactams were not detected; instead the corresponding fused tricyclic β -lactams **10a–d**,^[16] were isolated in fair yields (60–100%) as mixtures of separable epimers at the carbinolic-like carbon (Scheme 5). We observed that increasing the amount of iodine from 10 mol% to 50 mol% had a beneficial impact on the overall yield of the β -lactam-fused chromanes. Except for tricyclic 2-azetidinone **10a**, the TBS group was not incorporated into the final product; however, the absence of TBSCN as reaction reagent considerably diminished the conversion. The chloro- β -lactam **1r** needed forcing conditions (100 mol% of iodine, reflux) for the reaction to occur; affording amide **11a** as the major product, along with β -lactam-fused chromanes **10d** (Scheme 5). The formation of amide **11a** must be explained by invoking a Ritter reaction with the participation of the solvent (acetonitrile) and the promotion of the mild Lewis acid iodine.

Taking into account the formation of amide **11a**, we decided to explore the exposure of alcohols **10b** under usual Ritter reaction conditions.^[17] Thus, the use of epimeric tricycles *trans*-**10b** and *cis*-**10b** as the alcoholic substrates in the presence of a catalytic amount of sulphuric acid as the proton source, resulted in the clean formation of amide **11b** as single isomer (Scheme 6). Later on and in view of the above results, it seemed to us interesting to analyze the behaviour of **10b** under modified Ritter conditions, running the reaction in dichloromethane and replacing acetonitrile by *tert*-butyldimethylsilyl chloride. In the event, alcohol *cis*-**10b** remained unreacted while its



Scheme 6. Selective manipulations of β -lactam-fused chromanols *trans*-**10b** and *cis*-**10b**. *Reagents and conditions:* i) H_2SO_4 (10% vol), MeCN, room temperature, 17 h. ii) TBSCl (2 equiv.), 50 mol% I_2 , CH_2Cl_2 , room temperature, 22 h. PMP = 4-MeOC₆H₄, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl.

epimer *trans*-**10b** was converted into the chloroadduct **12** (Scheme 6).

The tricyclic structure and the stereochemistry of β -lactam-fused chromanes **10–12** were established by one- and two-dimensional NMR techniques and NOESY-1D experiments. It should be noted that, although considerable synthetic progress has been made in the area of bicyclic β -lactam antibiotics (1,4-fused β -lactams), to date, the construction of related

3,4-fused bicyclic β -lactams containing heteroatoms like oxygen in the second heterocyclic core comprises an interesting synthetic challenge as an alternative for the conventional bicyclic 2-azetidinones.^[18]

In order to understand these iodine-catalyzed reactions, the mechanism for the iodine-catalyzed ring expansion of β -lactam aldehydes was investigated using DFT methods (see Computational Methods). We selected 4-oxoazetidine-2-carbaldehyde **13** as a theoretical model, a very closely related structure to the parent precursors. Additionally, we also selected trimethylsilyl cyanide (TMSCN) to simulate the silicon reagent. The iodine-catalyzed ring expansion has a stepwise mechanism that comprises several consecutive steps (see Scheme 7). These steps can be gathered in two differentiated processes: i) the iodine-promoted ring expansion of the 4-oxoazetidine-2-carbaldehyde complex **14** to yield the zwitterionic intermediate **16**, and ii) the capture of this intermediate by TMSCN to yield complex **19**. The total and relative energies in acetonitrile are given in Table 1.

At the iodine molecule, the I7–I8 bond cleavage has a large energy, 62.4 kcal mol^{−1}. Consequently, we considered molecular iodine as the catalyst along the ring expansion process. Coordination of molecular iodine to the aldehyde oxygen atom of **13** affords complex **14**, which is 4.8 kcal mol^{−1} more stable than the separated reagents. From **14**, the C3–C4 bond cleavage affords the zwitterionic intermediate **15**, which through an electrophilic attack of the carbeni-

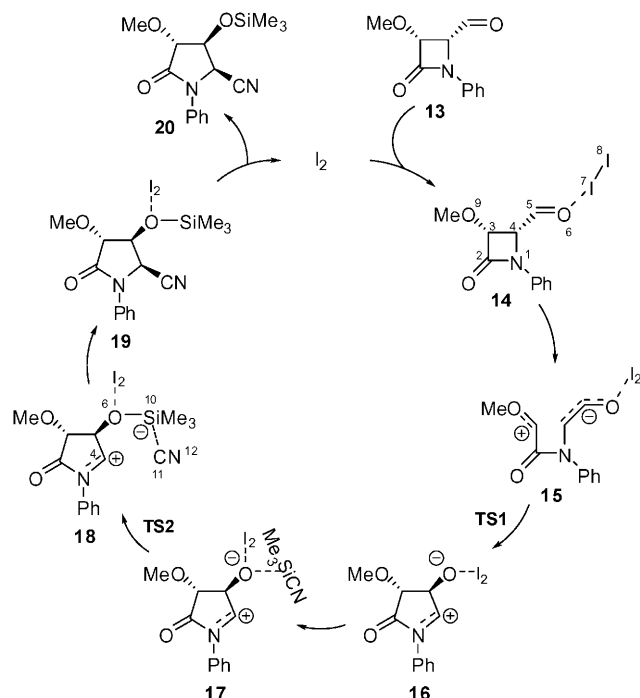
Table 1. Total (E, in a.u.) and relative^[a] energies (ΔE , in kcal mol^{−1}) in acetonitrile of the stationary points involved in the iodine-catalyzed ring expansion of the 4-oxoazetidine-2-carbaldehyde **13**.

	B3LYP/6-31G* E	ΔE	B3LYP/6-31+G* E	ΔE
14	−14486.222221		−14486.259139	
15	−14486.187734	21.6	−14486.226205	20.7
TS1	−14486.186493	22.4	−14486.224685	21.6
16	−14486.203846	11.5	−14486.241052	11.4
17	−14988.332917		−14988.379030	
TS2	−14988.291038	26.3	−14988.339285	24.9
18	−14988.292285	25.5	−14988.341087	23.8
19	−14988.394131	−38.4	−14988.438826	−37.5

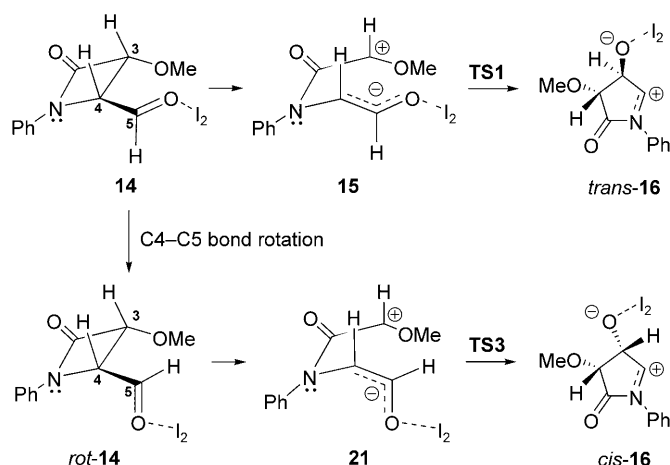
^[a] Relative to **14** or **17**.

um ionic C3 carbon to the carbonyl C5 carbon yields the zwitterionic intermediate **16**. The intermediate **15** is 21.5 kcal mol^{−1} higher in energy than the complex **14** as a consequence of the large zwitterionic character of this species. However, with a very low activation energy, 0.9 kcal mol^{−1}, **15** is converted *via* **TS1** in the zwitterionic intermediate **16** through the formation of the C3–C5 bond. Formation of **16** is endothermic by 11.5 kcal mol^{−1}. All attempts to locate the transition state (TS) associated with the C3–C4 bond cleavage were unsuccessful because of the large endothermic character of **15**; this fact suggesting that the corresponding TS might be energetically and geometrically closer to **15**.^[19]

These energy results indicate that the ring expansion with formation of the zwitterionic intermediate **16** is a reversible process. However, in presence of TMSCN, intermediate **16** can be trapped to yield irreversibly the final pyrrolidin-2-one **20**. The heterolytic Si10–C11 bond cleavage at TMSCN to yield the TMS cation and the cyanide anion was also discarded because of this process is energetically very unfavourable, 79.7 kcal mol^{−1}. Due to the large negative charge located at the O6 oxygen of **16**, it is expected that this oxygen atom could produce a nucleophilic attack to the Si10 atom of TMSCN with displacement of the cyanide anion. Thus, after formation of the molecular complex **17**, the nucleophilic attack of the O6 oxygen to the Si10 atom causes the formation of the intermediate **18**, *via* **TS2**. **TS2** presents a large activation energy, 26.3 kcal mol^{−1}, probably due to the presence of molecular iodine in **17** that decreases the nucleophilic character of the O6 oxygen atom. Formation of **18** is also strongly endothermic, 25.5 kcal mol^{−1}. However, with an unappreciable barrier, the cyanide C11 carbon causes a nucleophilic attack to the carbenium ionic C4 atom of **18** to yield irreversibly the complex **19**. Formation of **19** from the intermediate **17** is exothermic by 38.4 kcal mol^{−1} (see Table 1).



Scheme 7. Proposed catalytic cycle for the formation of pyrrolidin-2-one derivative **20** from 4-oxoazetidine-2-carbaldehyde **13**.



Scheme 8. Reactive channel associated with the formation of intermediates *cis*-**16** and *trans*-**16**.

These ring expansions are diastereoselective to give only the formation of *trans*-pyrrolidin-2-ones such as **20**. The MeO–OTMS *trans* relationship is obtained through a stereoselective ring closure at the intermediate **15** via **TS1**. In order to understand the diastereoselectivity, the reactive channel associated with the formation of the intermediate *cis*-**16** was investigated (see Scheme 8). Formation of *cis*-**16** requires the intramolecular electrophilic attack of the C3 carbenium ionic center of intermediate **21** to the C5 carbon of the C4–C5–O6 *Z*-enolate. Note that at intermediate **15**, the C4–C5–O6 enolate framework has the *E* configuration. Because of the C4–C5 bond rotation on intermediates **15** and **21** is restricted, due to the some π character of this bond, the formation of the *Z*- and *E*-enolates should take place at the ring apertures of the β -lactams **14** and *rot*-**14**, respectively. The conformer *rot*-**14** is 0.3 kcal mol^{−1} more stable than that of **14**. In consequence, through a free C4–C5 bond rotation these rotamers are in equilibrium. In addition, the zwitterionic intermediate **21** is only 1.6 kcal mol^{−1} higher in energy than **15**. Although the TS associated with the C3–C4 bond cleavage of *rot*-**14** cannot be located, it is expected that the TSs associated with the C3–C4 bond cleavage at **14** and *rot*-**14** have similar energies. However, the formation of the intermediate *cis*-**16** via **TS3** presents a large activation energy, 32.1 kcal mol^{−1}. That is, **TS3** is located 9.4 kcal mol^{−1} above **TS1**. This large energy difference means that,

although the conformer **14** and *rot*-**14** and even the zwitterionic intermediates **15** and **21** could be in equilibrium, only the reactive channel associated with the formation of *trans*-**16** via **TS1** can be operative in the ring expansion process. Note that although the formation of **15** is strongly endothermic, the irreversible capture of this species by TMSCN displaces the reaction towards the formation of the *trans*-pyrrolidin-2-one **20**.

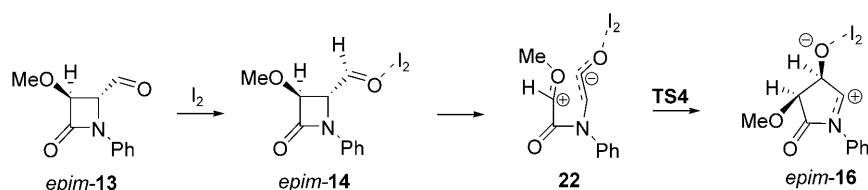
Compound *epim*-**1c** does not suffer the ring expansion in standard conditions (see Scheme 2). In order to explain this result, the ring expansion at the molecular complex *epim*-**14** was also investigated (see Scheme 9). Now, intermediate **22** is located 31.3 kcal mol^{−1} above the complex *epim*-**14**, while the activation energy associated with ring closure via **TS4** is 31.4 kcal mol^{−1}. These energy results indicate that both **22** and **TS4** are located *ca.* 9 kcal mol^{−1} above **15** and **TS1** (Table 2). These high energies associated with the ring expansion of the *epim*-**14** account for the experimental observation that *epim*-**1** does not undergo the ring expansion under standard reaction conditions.

The geometries of the TS and intermediates involved in the iodine-catalyzed ring expansion are depicted in Figure 1. At the zwitterionic intermediate **15** the distances between the C3 and C4 and C5 atoms are 2.455 and 2.515 Å, respectively. At **15** the distance between O6 and I7 atoms, 2.356 Å, is shorter than that at the molecular complex **14**, 2.699 Å, as a consequence of the larger interaction of the iodine mole-

Table 2. B3LYP/6-31G* Total (E, in u.a.) and relative^[a] energies (ΔE , in kcal mol^{−1}) in acetonitrile of the stationary points involved in the iodine-catalyzed formation of the zwitterionic intermediates *cis*-**16** and *epim*-**16**.

	E	ΔE
<i>rot</i> - 14	−14486.222640	
21	−14486.185262	23.5
TS3	−14486.171547	32.1
<i>cis</i> - 16	−14486.201376	13.3
<i>epim</i> - 14	−14486.222869	
22	−14486.172872	31.4
TS4	−14486.172784	31.4
<i>epim</i> - 16	−14486.198585	15.2

^[a] Relative to *rot*-**14** or *epim*-**14**.



Scheme 9. Reactive channel associated with the formation of intermediate *epim*-**16**.

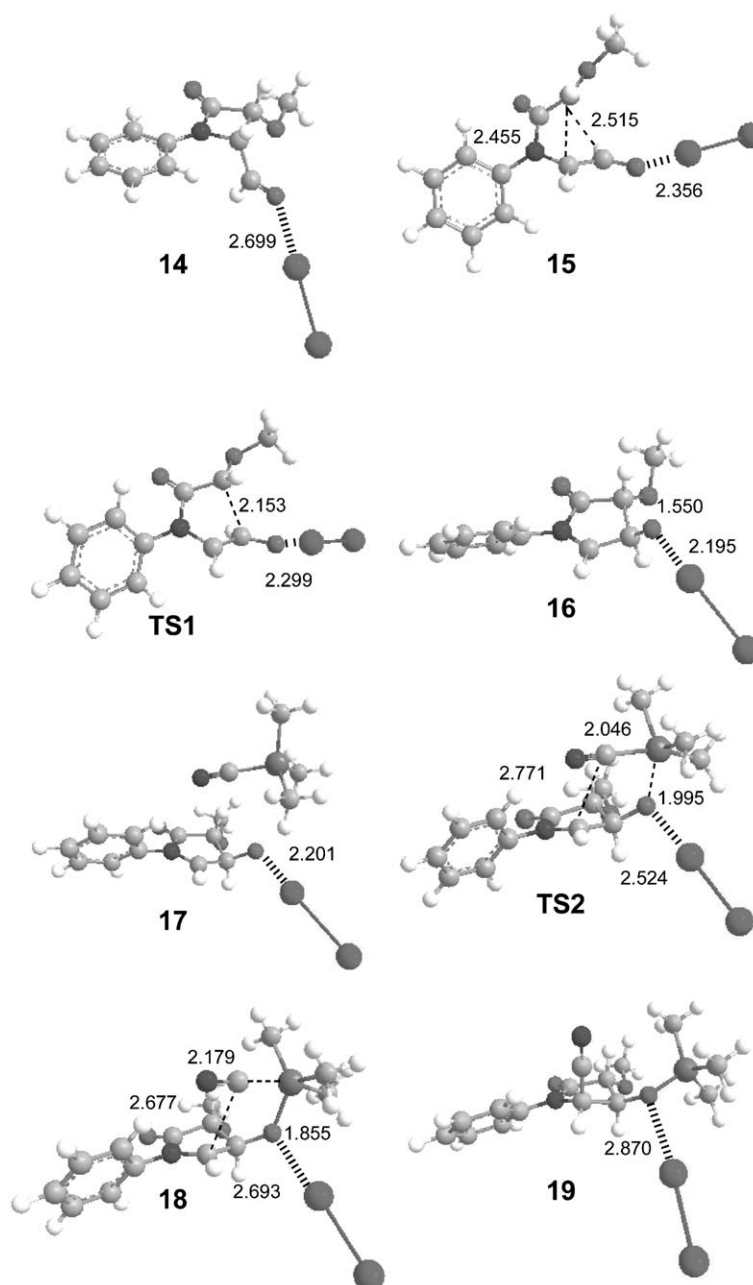


Figure 1. Geometries of the TS and intermediates involved in the iodine-catalyzed ring expansion of 4-oxoazetidine-2-carbaldehyde **13**. The distances are given in Å.

cule with the enolic O6 oxygen atom of **15** than with the carbonyl O6 oxygen atom of **14**. At **TS1** the length of the C4–C5 forming-bond is 2.153 Å. At this TS, the analysis of the atomic movement associated with the unique imaginary frequency, -151.6 cm^{-1} , indicates that it is mainly associated with the C3–C5 bond formation. Analysis of the eigenvalues associated to the C3–C4 and C3–C5 bonds of the transition vector of **TS1**,^[20] 0.0853 and 0.7368, indicates that at this TS the C3–C4 bond cleavage and C3–C5 bond formation are not coupled. This fact justifies the step-wise nature of the ring expansion. At the intermediate

16 the length of the C3–C5 bond is 1.550 Å; this intermediate presents the shorter O6–I7 distance, 2.195 Å.

At the complex intermediate **17**, the distance between the alkoxidic O6 oxygen atom and the Si10 atom is 3.8 Å. This intermediate opens the reactive channel associated with the nucleophilic attack of the alkoxidic O6 oxygen to the Si10 atom of TMSCN. At **TS2**, the length of the O6–Si10 forming-bond is 1.995 Å, while the length of the Si10–C11 bond, 2.046 Å, is slightly larger than that at **17**, 1.898 Å. At **TS2** the analysis of the atomic movement associated with the unique imaginary frequency, -112.3 cm^{-1} , in-

indicates that it is mainly associated with the O6–Si10 bond formation. At intermediate **18**, the length of the O6–Si10 bond is 1.885 Å, whereas the length of the Si10–C11 bond remains at 2.179 Å. The distance between C4 and C11 atoms is 2.677 Å. At both **TS2** and **18** the lengths of O6–Si10 and Si10–C11 bonds indicate that the Si10 atom is pentacoordinated in these species. Finally, at molecular complex **19**, the lengths of O6–Si10 and C4–C11 bonds are 1.715 and 1.482 Å, respectively.

The geometries of **TS3** and **TS4** are depicted in Figure 2. At these TS, the lengths of the C3–C5 forming-bond, 2.015 Å (**TS3**) and 2.217 Å (**TS4**), are similar to that at **TS1**. In order to understand the higher activation energy associated with **TS3** and **TS4** than **TS1**, a conformational analysis along the C3–C5 forming-bond at the three TS was performed (see Figure 3).^[21] Two geometrical parameters at these TS are analyzed: the distance between the O6 and O9 oxygen atoms and the O6–C5–C3–O9 dihedral angles. The most favourable **TS1** presents the largest O6–O9 distance, 3.605 Å. In addition, this transition state presents the largest O6–C5–C3–O9 dihedral angle, 75.2 degrees. These geometrical parameters suggest that the two O6 and O9 oxygen atoms, which could present some unfavourable electronic interactions at the corresponding TS, are further apart at the most favourable **TS1**. In addition, while **TS1** presents one C–C–C–C and one O–C–C–O *gauche* interaction, **TS3** and **TS4** present one C–C–C–C, one C–C–C–O and one O–C–C–O *gauche* interactions. Therefore, at the less favourable **TS3** and **TS4** there is an additional C–C–C–O *gauche* interaction, which is not present at **TS1** (see Figure 3).

The extent of bond cleavage or bond formation along a reaction pathway is provided by the concept of bond order (BO).^[22] At **15**, the BO values between the C3 and C4 and C5 atoms are 0.22 and 0.14, respectively. These low values, which are not null, are a consequence of some charge delocalization at this zwitterionic intermediate. The BO value of the C3–O9 bond, 1.21, points to a large delocalization of the O9 oxygen lone pair in the carbenium ionic C3 center formed through the heterolytic C3–C4 bond cleavage. At this intermediate the C4–C5 and C5–O6 BO values, 1.34 and 1.35, point to a C4–C5–O6 enolate structure. At **TS1**, the BO value of the C3–C5 forming-bond is 0.34. At **16**, the BO value of the C4–C5 bond is 0.94. At this intermediate, the C3–O9 BO value, 0.95, agrees with a single C–O bond. On the other hand, the N1–C4 BO value, 1.55, points to a large delocalization of the nitrogen N1 lone pair in the C4 carbenium ionic center of **16**. At this intermediate, the BO value between the alkoxidic O6 atom and the I7 iodine atom, 0.51, points to a large bonding interaction between the enolate and the iodine molecule. At **TS2**, the BO value of the O6–

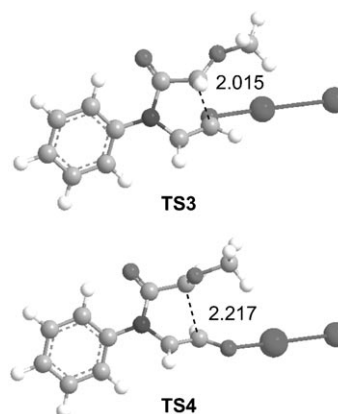


Figure 2. Geometries of **TS3** and **TS4**. The distances are given in Å.

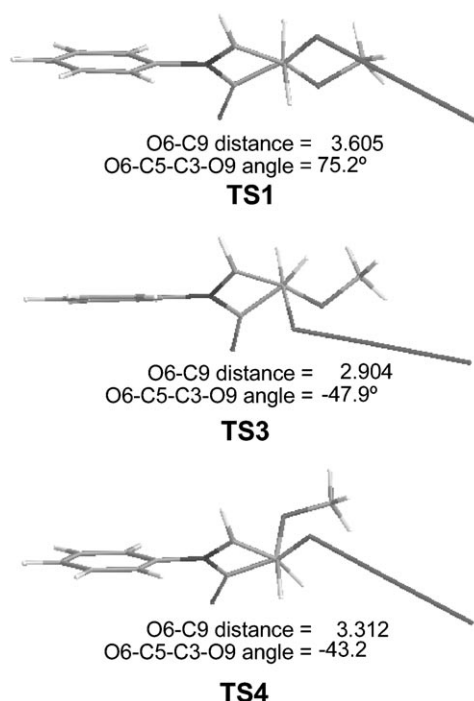


Figure 3. Stereoisomeric TS associated with C3–C5 bond formation. The O6–O9 distances are given in Å, while dihedral angles are given in degrees.

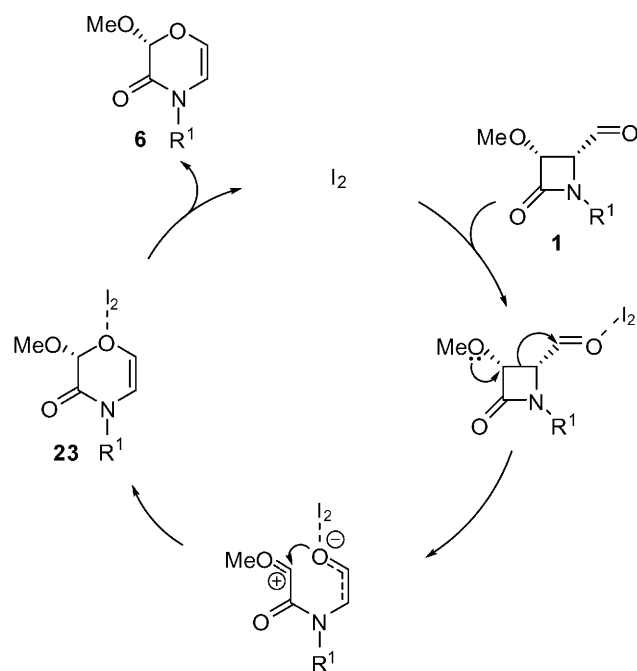
Si10 forming-bond is 0.31, while the Si10–C11 value is 0.57. At the intermediate **18**, the BO values of the O6–I7 and Si10–C11 bonds are 0.40 and 0.47, while the BO values between the C4 and the C11 and N12 are closer to 0.0.

The natural charges at the I7 and I8 atoms at **14**, **15**, **TS1** and **16** are 0.04 and –0.16 e, 0.13 and –0.40 e, 0.15 and –0.47 e and 0.20 and –0.62 e, respectively. Along the ring expansion there is an increase of the charge transfer from negatively charged C4–C5–O6 enolate framework to the iodide molecule, which

presents a maximum value at **16**. The large charge transfer found at the intermediate **16**, *ca.* -0.40 e, accounts for the catalytic role of the iodine molecule to favour, together with the presence of the C3 methoxy group, the heterolytic C3–C4 bond cleavage that takes place at these ring expansion reactions. Interestingly, the non-coordinated I8 atom supports the negative charge that is being transferred at the iodine molecule catalyst.

From this DFT study we can draw some interesting conclusions about these iodine-catalyzed ring expansion reactions. i) The ring expansion process proceeds by a stepwise mechanism that involves the C3–C4 bond cleavage and the subsequent C3–C5 bond formation. In order to favour the heterolytic C3–C4 bond cleavage, the presence of an electron-releasing methoxy group at the C3 carbon, and the electron-withdrawing iodine molecule acting as a Lewis catalyst are demanded. Note that these ring expansions do not take place in the absence of the methoxy group at the C3 position. ii) The capture of the zwitterionic intermediate **16** by TMSCN takes place also through a two-step nucleophilic substitution at the Si atom with formation of a pentacoordinated Si intermediate. The subsequent transfer of the CN group from the Si atom to the carbocationic C4 center takes place *via* a concerted process. This behaviour means that the C3–C5 bond formation takes place by the same face of the pyrrolidin-2-one **17** where the OSiMe₃ group is located. This behaviour allows us to explain the *cis* arrangement of the OSiMe₃ and CN substituents at the final pyrrolidin-2-ones. iii) The higher energy associated with the C3–C5 bond formation at the conformer *rot-14*, allowing the formation of the *cis-16*, accounts for the diastereoselectivity of these ring expansion processes. Finally, iv) the high energy associated with the C3–C5 bond formation at the *epim-13* accounts for the observation that *epim-1c* does not suffer the ring expansion in standard conditions.

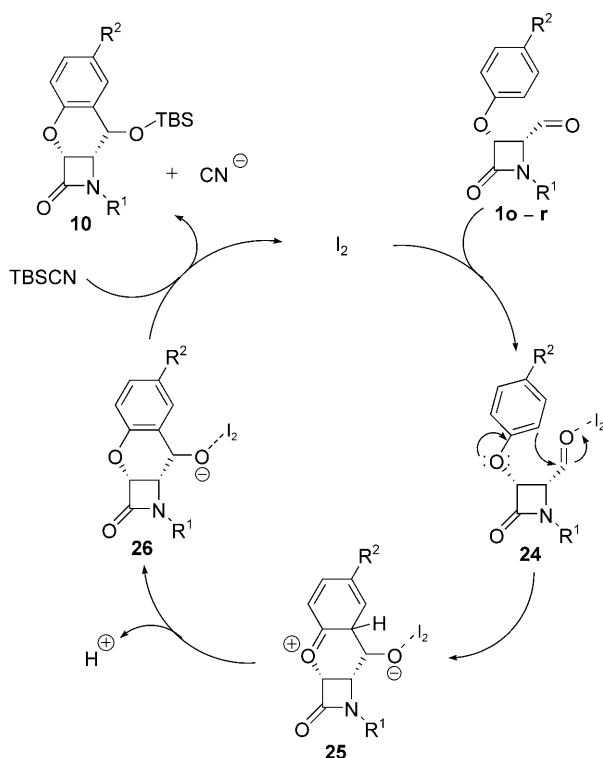
The differences encountered for the iodine-catalyzed ring expansion reaction between different silylated nucleophiles such as TBSCN and allyltrimethylsilane, could be explained through the different polarizability of the C–Si bond in both reagents. TBSCN bears a more polarized C–Si bond than the allylic silane, which implies that allyltrimethylsilane requires a higher activation energy for the S_N2 reaction (from **17** to **18** in Scheme 7). The formation of morpholin-3-ones **6** should proceed by a reaction course that also involves C3–C4 β -lactam bond breakage in the transition state (Scheme 10). Probably, iodine enhances the reactivity of the 2-azetidinone moiety through selective complexation to the aldehyde site. The cleavage of the C3–C4 bond is facilitated both by the enhancement of the electrophilicity of the carbonyl group as well as by the stabilization of the resulting carbocat-



Scheme 10. Mechanistic explanation for the formation of morpholin-3-one derivatives **6**.

ion in C3 due to the α oxygen atom. The formation of the six-membered intermediate **23** presents large activation energy, $6.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, in comparison with its five-membered counterpart (intermediate **16**). However, while the formation of intermediate **16** is highly endothermic, $11.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, the formation of intermediate **23** is slightly exothermic, $-1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$. Thus, pyrrolidin-2-one derivatives **3** come from a kinetic control and morpholin-3-ones **6** should arise from a thermodynamic control. For the TBSCN case, intermediate **16** is attacked for the silylated reagent, irreversibly affording the final product **3**. Because the addition of allyltrimethylsilane requires more energy, the competitive mechanism for the obtention of compounds **6** *via* intermediate **23** is also operative.

When the C3 substituent in the β -lactam ring is aryloxy rather than alkoxy, the disponibility of the oxygen lone pair is lower because of the delocalization at the aromatic ring. This fact may well explain the alternative way (electrophilic aromatic substitution) for the reaction to happen. A possible mechanism for the iodine-catalyzed Friedel–Crafts type cyclization may initially involve the formation of a complex **24** through coordination of elemental iodine to the aldehyde group of 3-aryloxy-4-oxoazetidine-2-carbaldehydes **10–r**. This increase of the carbonyl group reactivity should promote an electrophilic aromatic substitution with the C3 aromatic ring, forming the six-membered Wheland-type intermediate **25**, which is stabilized by the electron pair of the α heteroatom. Subsequent deprotonation would form tricycles **26**. Finally, iodine-silicon exchange liberates adducts **10**



Scheme 11. Mechanistic explanation for the formation of β -lactam fused chromanes **10** under iodine catalysis.

with concomitant regeneration of the catalyst (Scheme 11).

A rational accounting for the stereochemical outcome of the cyclization reactions of β -lactam aldehydes catalyzed by iodine is depicted in Scheme 12. Thus, a six-membered cyclic chair-like transition-state model with minimization of interactions would account for the formation of tricyclic adducts *trans*-**10**.

Conclusions

In conclusion, this is the first single-step catalytic approach to the pyroglutamic acid core *via* molecular iodine-catalyzed ring expansion reaction of the β -lactam nucleus. The novel C3–C4 bond breakage of

the β -lactam skeleton relies upon appropriate substitution and stereochemistry at C3. This mild protocol uses a cheap and environmentally friendly catalyst, and can install polysubstitution at the pyrrolidin-2-one ring. On the other hand, starting from 3-aryloxy-4-oxoazetidine-2-carbaldehydes a divergent reactivity, namely, the Friedel–Crafts type cyclization to β -lactam-fused chromanes was encountered. In addition, density functional theory (DFT) calculations were performed to obtain an insight into various aspects of the reactivity of 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes under iodine catalysis.

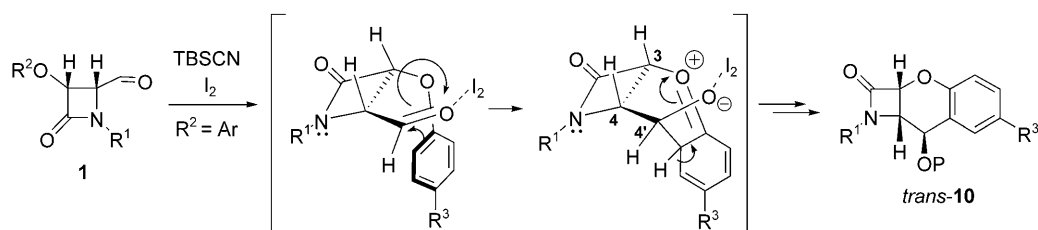
Experimental Section

General methods

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AMX-500, Bruker Avance-300, Varian VRX-300S or Bruker AC-200. NMR spectra were recorded in CDCl_3 solutions, except where otherwise stated. Chemical shifts are given in ppm relative to TMS (^1H , 0.0 ppm), or CDCl_3 (^{13}C , 77.0 ppm). Low- and high-resolution mass spectra were taken on an Agilent 6520 Accurate-Mass QTOF LC/MS spectrometer using the electronic impact (EI) or electrospray modes (ES) unless otherwise stated. IR spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 spectrometer. Specific rotation $[\alpha]_D$ is given in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ at 20°C , and the concentration (c) is expressed in g per 100 mL. All commercially available compounds were used without further purification.

General Procedure for the Iodine-Catalyzed β -Lactam Ring Expansion Reaction. Preparation of 3,4-Dihydropyrrolidin-2-one Derivatives **3** and **4**

A solution of the appropriate silylated nucleophile (1.50–5.00 mmol) in anhydrous acetonitrile (3.4 mL) was added dropwise *via* syringe to a stirred solution of the appropriate 4-oxoazetidine-2-carbaldehyde **1** (1.00 mmol) and iodine (0.10 mmol) in the same solvent (3.4 mL) at room temperature and under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature until disappearance of starting material (TLC). Then, brine (10 mL) was added and the resulting mixture was extracted with dichloromethane (DCM) ($5 \times 20 \text{ mL}$). The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. Analyti-



Scheme 12. Proposed model for iodine-catalyzed cyclization reaction of 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes leading to β -lactam fused chromanes.

cally pure adducts **3** or **4** were obtained after flash chromatography of the residue on silica gel eluting with hexanes/ethyl acetate mixtures.^[23]

(2R,3S,4R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-5-oxopyrrolidine-2-carbonitrile [(+)-syn-3c]: From 1.0 g (4.26 mmol) of 4-oxoazetidine-2-carbaldehyde (+)-**1c**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (5:1) as eluent gave compound (+)-**syn-3c** as a colourless oil; yield: 1.42 g (89%); $[\alpha]_D$: +44.9 (c 0.7 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.43 (AA'XX', 2H), 6.94 (AA'XX', 2H), 4.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 169.3, 158.4, 129.3, 124.1, 115.1, 114.6, 82.6, 71.9, 59.7, 55.5, 53.8, 25.5, 17.9, -4.8, -5.1; IR (CHCl₃): ν = 1727 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 376 (15) [M]⁺, 319 (100) [M-57]⁺; elemental analysis calcd. (%) for C₁₉H₂₈N₂O₄Si (376.5): C 60.61, H 7.50, N 7.44; found: C 60.51, H 7.42, N 7.54.

(3R,4S,5R)-5-Allyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one [(+)-syn-4a]: From 50 mg (0.21 mmol) of 4-oxoazetidine-2-carbaldehyde (+)-**1c**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (5:1) as eluent, 40 mg (67%) of the less polar compound (+)-**syn-4a**, 4 mg (7%) of compound (+)-**5a**, and 3 mg (6%) of the more polar compound (-)-**6a** were obtained.

(3R,4S,5R)-5-Allyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-one [(+)-syn-4a]: Colourless solid; mp 123–125 °C; $[\alpha]_D$: +57.7 (c 0.5 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.30 (AA'XX', 2H), 6.92 (AA'XX', 2H), 5.82 (m, 1H), 5.15–5.06 (m, 2H), 4.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 167.0, 157.8, 133.7, 129.8, 125.4, 118.9, 114.4, 83.4, 72.4, 60.4, 59.0, 55.4, 32.2; IR (KBr): ν = 3373, 1678 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 277 (63) [M]⁺, 134 (100).

(3R,4S)-4-[(R)-1-Hydroxybut-3-enyl]-3-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one [(+)-5a]: Pale yellow oil; $[\alpha]_D$: +127.5 (c 1.7 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.41 (AA'XX', 2H), 6.87 (AA'XX', 2H), 5.85 (ddt, J = 15.9, 11.4, 6.9 Hz, 1H), 5.16–5.07 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 165.1, 156.8, 134.3, 130.7, 120.5, 117.9, 114.2, 82.7, 70.4, 60.1, 59.7, 55.5, 38.3; IR (CHCl₃): ν = 3468, 1743 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 277 (100) [M]⁺.

(R)-2-Methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2H-1,4-oxazin-3(4H)-one [(-)-6a]: Pale orange oil; $[\alpha]_D$: -166.5 (c 0.5 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.26 (AA'XX', 2H), 6.94 (AA'XX', 2H), 6.20 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 158.8, 158.6, 131.5, 126.7, 126.5, 114.5, 112.3, 97.9, 56.5, 55.5; IR (CHCl₃): ν = 1696 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 235 (37) [M]⁺, 134 (100).

General Procedure for the Iodine-Catalyzed Cyclization of 3-Aryloxy β -lactam aldehydes.

Preparation of β -Lactam-Fused Chromanes **10** and **11**

A solution of *tert*-butyldimethylsilyl cyanide (1.50–5.00 mmol) in anhydrous acetonitrile (3.4 mL) was added dropwise *via* syringe to a stirred solution of the appropriate 3-aryloxy- β -lactam aldehyde **1o–r** (1.00 mmol) and iodine (0.10 mmol) in the same solvent (3.4 mL) at room temperature and under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature until disappearance of starting material (TLC). Then, brine (10 mL) was added and the resulting mixture was extracted with DCM (5 \times 20 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. Analytically pure adducts **10** or **11** were obtained after flash chromatography of the residue on silica gel eluting with hexanes/ethyl acetate mixtures.

β -Lactam-fused chromanes (2aR,8R,8aS)-8-hydroxy-6-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-8,8a-dihydro-1H-chromeno[3,2-b]azet-2(2aH)-one [(+)-trans-10b] and **(2aR,8S,8aS)-8-hydroxy-6-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-8,8a-dihydro-1H-chromeno[3,2-b]azet-2(2aH)-one [(+)-cis-10b]**: From 105 mg (0.084 mmol) of 3-aryloxy- β -lactam aldehyde (+)-**1p**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (3:1) as eluent, 77 mg (73%) of the less polar compound (+)-**trans-10b** and 28 mg (27%) of the more polar compound (+)-**cis-10b** were obtained.

(2aR,8R,8aS)-8-Hydroxy-6-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-8,8a-dihydro-1H-chromeno[3,2-b]azet-2(2aH)-one [(+)-trans-10b]: Colourless solid; mp 132–133 °C; $[\alpha]_D$: +161.6 (c 0.5 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.34 (AA'XX', 2H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (AA'XX', 2H), 6.88–6.84 (m, 1H), 6.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 5.1, 2.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 162.2, 156.7, 155.6, 146.0, 129.8, 125.2, 119.9, 118.5, 116.4, 115.2, 114.6, 79.0, 66.2, 59.2, 55.6, 55.5; IR (KBr): ν = 3413, 1747 cm⁻¹; HR-MS (ES): m/z = 328.1179, calcd. for C₁₈H₁₈NO₅ [M + H]⁺: 328.1185.

(2aR,8S,8aS)-8-Hydroxy-6-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-8,8a-dihydro-1H-chromeno[3,2-b]azet-2(2aH)-one [(+)-cis-10b]: Colourless oil; $[\alpha]_D$: +147.7 (c 0.4 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.52 (AA'XX', 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (AA'XX', 2H), 6.85–6.80 (m, 1H), 5.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.13 (br s, 1H), 5.00 (dd, J = 5.4, 4.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 163.2, 156.8, 156.0, 145.2, 130.9, 127.4, 119.5, 118.9, 114.5, 114.2, 110.4, 79.2, 68.7, 61.0, 55.6, 55.5; IR (CHCl₃): ν = 3430, 1740 cm⁻¹; HR-MS (ES): m/z = 328.1171, calcd. for C₁₈H₁₈NO₅ [M + H]⁺: 328.1185.

Computational Methods

DFT calculations have been carried out using the B3LYP^[24] exchange-correlation functional, together with the standard 6–31G* basis set.^[25] For the iodine atoms, the standard 3–21G basis set was used. Since TSs and intermediates have a large zwitterionic character and polar solvents can modify both gas phase energies and geometries, the effects of acetonitrile was considered at the geometrical optimizations by using the polarizable continuum model (PCM) of Tomasi's group.^[26] Single point energy calculation at the 6–31+G*

level using the 6–31G* geometries were performed. Minor changes were observed because of the zwitterionic species are already stabilized by the solvent effects. The optimizations were carried out using the Berny analytical gradient optimization method.^[27] The stationary points were characterized by frequency calculations. The intrinsic reaction coordinate (IRC)^[28] paths were traced by using the second order González–Schlegel integration method.^[29] The electronic structures of stationary points were analyzed by the natural bond orbital (NBO) method.^[30] All calculations were carried out with the Gaussian 03 suite of programs.^[31]

Acknowledgements

Support for this work by the DGI-MICINN (Projects CTQ2006-10292, CTQ2009-09318 and CTQ2009-11027), Comunidad Autónoma de Madrid (Project S2009/PPQ-1752) and UCM-BSCH (Project GR58/08) are gratefully acknowledged. G. C. and R. C. thank the MEC for predoctoral grants.

References

- [1] See, for example: a) J. Spencer, T. Walsh, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1022; b) J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395; c) D. Niccolai, L. Tarsi, R. J. Thomas, *Chem. Commun.* **1997**, 2333; d) R. Southgate, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 417; e) R. Southgate, C. Branch, S. Coulton, E. Hunt, in: *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, (Ed.: G. Lukacs), Springer, Berlin, **1993**, Vol. 2, p 621; f) *The Chemistry of β -Lactams*, (Ed.: M. I. Page), Chapman and Hall: London, **1992**; g) *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, (Eds.: R. B. Morin, M. Gorman), Academic, New York, **1982**, Vols. 1–3.
- [2] For selected reviews on 2-azetidinones acting as an important class of organic intermediates in organic synthesis, see: a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437; b) B. Alcaide, P. Almendros, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921; c) A. R. A. S. Deshmukh, B. M. Bhawal, D. Krishnaswamy, V. V. Govande, B. A. Shinkre, A. Jayanthi, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1889; d) B. Alcaide, P. Almendros, *Synlett* **2002**, 381; e) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Synlett* **2001**, 1813; f) B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226; g) B. Alcaide, P. Almendros, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 315; h) I. Ojima, F. Delalogue, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377; i) M. S. Manhas, D. R. Wagle, J. Chiang, A. K. Bose, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1755.
- [3] a) P. Compain, O. R. Martin, *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley, Chichester, **2007**; b) K. L. Curtis, E. L. Evinson, S. Handa, K. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3544; c) N. Asano, *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104R; d) Y. Nishimura, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 575; e) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; f) G. Legler, in: *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, (Ed.: A. E. Stütz), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [4] For recent reviews, see: a) S. Das, R. Borah, R. R. Devi, A. J. Thakur, *Synlett* **2008**, 2741; b) H. Togo, S. Iida, *Synlett* **2006**, 2159.
- [5] a) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Chem. Commun.* **2008**, 615; b) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Synthesis* **2008**, 2835.
- [6] We have recently described the hydrocyanation and cyanosilylation of 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes together with the manipulation of the corresponding β -lactam cyanohydrins: B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7980.
- [7] a) W. Van Brabandt, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3369; b) W. Van Brabandt, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8717; c) S. Dekeukeleire, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1644.
- [8] See, for instance: a) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, M. R. Torres, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1277; b) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, M. R. Torres, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 621; c) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, M. T. Quirós, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3344; d) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2496; e) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, M. C. Redondo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 637; f) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6684.
- [9] a) B. Das, P. Balasubramanyam, M. Krishnaiah, B. Veeranjanyulu, G. C. Reddy, *Synthesis* **2009**, 3467; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. S. Reddy, A. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9703.
- [10] B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226.
- [11] B. Alcaide, P. Almendros, M. C. Redondo, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3707.
- [12] D. R. Wagle, C. Garai, J. Chiang, M. G. Monteleone, B. E. Kurys, T. W. Strohmeyer, V. R. Hedge, M. S. Manhas, A. K. Bose, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4227.
- [13] The pyroglutamic acid core has considerable chemical and medicinal importance as it is involved in a wide range of relevant processes. For reviews, see: a) S. K. Panday, J. Prasad, D. K. Dikshit, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1581; b) C. Nájera, M. Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2245.
- [14] M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9359.
- [15] Recently, it has been demonstrated that a *cis*-5-alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinone related to **7**, named as streptopyrrolidine and isolated from a marine *Streptomyces*, blocked the capillary tube formation of the cells at the same potency as a known angiogenesis inhibitor SU11248: H.-J. Shin, T.-S. Kim, H.-S. Lee, J.-Y. Park, I.-K. Choi, H.-J. Kwon, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2363.
- [16] Tricyclic β -lactam antibiotics which are generally referred to as trinems are a new class of synthetic antibacterial agents featuring good resistance to β -lactamases and dehydropeptidases: a) O. Kanno, I. Kawamoto, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5639; b) S. Hanessian, B. Reddy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3427; c) C. Ghiron, T. Rossi, *The Chemistry of Trinems*, in: *Targets in Hetero-*

- cyclic Systems – Chemistry and Properties*, (Eds.: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Societa Chimica Italiana, Rome, **1997**, Vol. 1, pp 161–186. For a review on tricyclic β -lactams, see: d) B. Alcaide, P. Almendros, *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 245.
- [17] R. Bishop, in: *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 6, pp 261–300.
- [18] Little information regarding this type of oxygen-containing 3,4-fused β -lactam systems can be found in the literature. For selected examples, see: a) E. Leemans, M. D'hooghe, Y. Dejaegher, K. W. Törnroos, N. De Kimpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 352; b) Z. Zhang, Q. Zhang, Z. Ni, Q. Liu, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1269; c) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1901; d) A. Al-Harrasi, F. Pfengle, V. Prisyazhnyuk, S. Yekta, P. Koš, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11632; e) P. Del Buttero, G. Molteni, A. Papagni, T. Pilati, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 971.
- [19] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334.
- [20] a) J. W. McIver, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 72; b) L. R. Domingo, J. Andres, V. Moliner, V. S. Safont, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6415.
- [21] M. Arnó, R. J. Zaragoza, L. R. Domingo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 157.
- [22] K. B. Wiberg, *Tetrahedron* **1968**, 24, 1083.
- [23] Experimental procedures as well as full spectroscopic and analytical data for compounds not included in this Experimental Section are described in the Supporting Information. It contains as well copies of NMR spectra for all new compounds.
- [24] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- [25] W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, **1986**.
- [26] a) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032; b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 255, 327; c) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 404.
- [27] a) H. B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* **1982**, 3, 214; b) H. B. Schlegel, *Geometry Optimization on Potential Energy Surface*, in: *Modern Electronic Structure Theory*, (Ed.: D. R. Yarkony), World Scientific Publishing, Singapore, **1994**.
- [28] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 4161.
- [29] a) C. González, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523; b) C. González, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 5853.
- [30] a) A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, 83, 735; b) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899.
- [31] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

Diastereoselective Synthesis of β -Lactam–Oxindole Hybrids Through a Three-Component Reaction of Azetidine-2,3-diones, α -Diazo-oxindoles, and Alcohols Catalyzed by $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$

Benito Alcaide,^{*,[a]} Pedro Almendros,^[b] Cristina Aragoncillo,^[a] Ricardo Callejo,^[a] M. Pilar Ruiz,^[a] and M. Rosario Torres^[c]

Keywords: Multicomponent reactions / Nitrogen heterocycles / Lactams / Diazo compounds / Ylides / Rhodium

β -Lactam–oxindole hybrids have been synthesized in good yields in a one-pot procedure through efficient and stereoselective capture of an oxonium ylide with azetidine-2,3-diones. The reaction allows high to moderate control of stereoselectivity, depending on the 3-diazo-oxindole precursor and the hydroxylic compound used. Two new quaternary stereogenic centers were formed; the stereochemistry at the C-3

quaternary center was controlled by a bulky substituent at C-4, whereas the stereoselectivity in the adjacent second quaternary stereogenic center was controlled by the α -diazo-oxindole. The stereochemistry of both quaternary centers has been unambiguously assigned by single-crystal X-ray diffraction.

Introduction

The 3-substituted 3-hydroxy β -lactam constitutes an efficient carboxylate mimic,^[1] showing auspicious activity in acyl CoA-cholesterol acyltransferase inhibition assays.^[2] Furthermore, it is found in different monobactams with interesting pharmacological activities such as sulfacezin (**A**; Figure 1) and related compounds.^[3] On the other hand, the 3-substituted 3-hydroxyoxindole skeleton occurs in many biologically active molecules. Among them, oxindoles with heteroatoms at the stereogenic center are a useful class of compounds in the field of medicinal chemistry, including the potent growth hormone secretagogue SM-130686 (**B**; Figure 1).^[4] Owing to the significance of this structural motif, several syntheses of these compounds have been reported.^[5] In particular, special attention has been focused on asymmetric versions of these compounds.^[6]

Generation of oxonium ylides by rhodium(II)-catalyzed decomposition of α -diazocarbonyl compounds have been extensively used in organic chemistry.^[7] In this context, Hu and co-workers have described a novel reaction involving

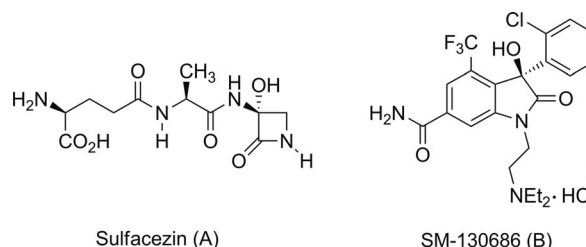
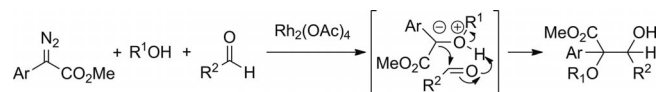


Figure 1. Representative compounds containing the 3-substituted 3-hydroxy β -lactam (**A**) and 3-substituted 3-hydroxyoxindole (**B**) skeletons.

the Rh^{II} -catalyzed aldol-type three-component reaction of methyl phenyldiazoacetate with an alcohol and an aldehyde, affording highly substituted hydroxy acid derivatives with several quaternary centers in a single step.^[8] As shown in Scheme 1, an oxonium ylide, generated in situ from a rhodium carbenoid, is captured by an aldehyde (imine) to afford an aldol-type addition product.^[8]



Scheme 1. Capture of oxonium ylides with aldehydes.

Following our interest in the asymmetric synthesis of nitrogenated compounds of biological significance,^[9] in a previous report we described the rhodium-catalyzed synthesis of 3-hydroxy β -lactams through a three-component reaction between azetidine-2,3-diones, ethyl diazoacetate, and alcohols.^[10] It was found that this multicomponent reaction proceeds in good to moderate stereoselectivity depending

[a] Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain
Fax: +34-91-39444103
E-mail: alcaideb@quim.ucm.es

[b] Instituto de Química Orgánica General, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

[c] Laboratorio de Difracción de Rayos X. Facultad de Química, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201101625>.

on the alcohol used. Due the importance of the 3-hydroxy-3-substituted β -lactam and 3-substituted 3-hydroxyoxindole skeletons, and because of our interest in the preparation of synthetic hybrid products combining the properties of different natural products, we thought that it could be rewarding to apply the previous methodology to the construction of β -lactam–oxindole hybrids in a single step through an efficient and stereoselective trapping of an oxonium ylide with azetidine-2,3-diones. Taking into account the current interest in using diazo-oxindoles for reaction development,^[11] we were particularly interested in probing the process with these compounds.

Results and Discussion

Starting substrates, azetidine-2,3-diones **1a–c** were prepared both in racemic form and in optically pure form using our methodology. Enantiopure azetidine-2,3-diones (+)-**1a** and (–)-**1b** were obtained as single *cis*-enantiomers from imines of (*R*)-2,3-*O*-isopropylidenglyceraldehyde, through Staudinger reaction with acetoxyacetyl chloride in the presence of Et₃N, followed by sequential transesterification and Swern oxidation, as previously reported.^[12] Racemic azetidine-2,3-dione **1c** was prepared from a tolyl-derived imine following our previous procedure.^[13] Diazo-isatin **2c** was synthesized by *N*-acylation of compound **2a** with *p*-nitrobenzoyl chloride,^[14] and *N*-methyl diazocarbonyl compounds **2b** and **2d–f** were prepared from the corresponding NH-isatin through *N*-alkylation under standard conditions (MeI, NaH, in DMF) followed by diazotization using a modification of Carreira's procedure (Figure 2).^[14]

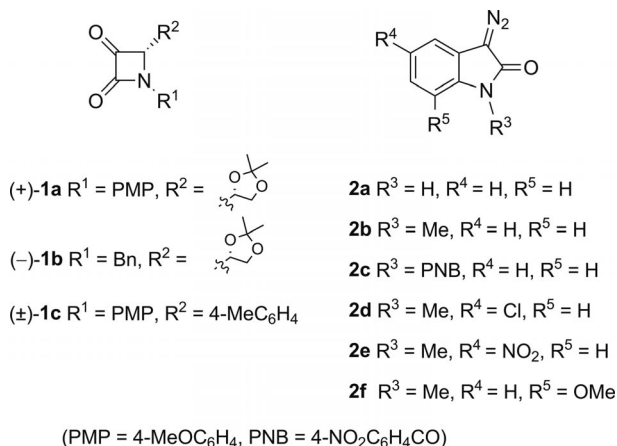


Figure 2. Starting materials used to study the multicomponent reaction.

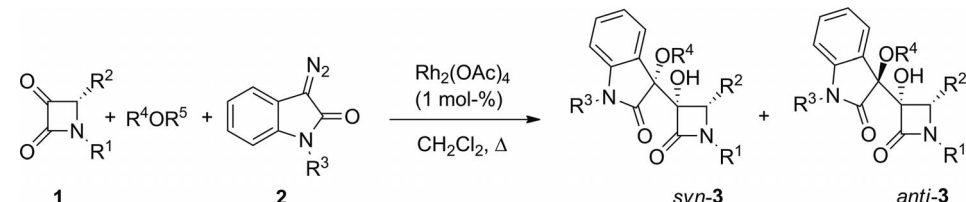
Our initial aim was to explore the reactivity of azetidine-2,3-dione **1a** as a model system for the study of the three-component reaction with alcohols. Thus, reaction of **1a** in the presence of 1.2 equivalents of 3-diazo-oxindole **2a** and 1.2 equivalents of methanol under rhodium catalysis (1 mol-%) afforded a complex reaction mixture. However, after purification by flash chromatography, compound **3a**

was isolated as a single isomer in low yield (32%). Probably, the presence of the highly reactive NH bond, which forms an ylide intermediate after attack of the metal carbene to the lone pair of electrons on the heteroatom, is responsible for the formation of the complex mixture. Thus, our next experiments examined the multicomponent reaction using *N*-methyl-protected 3-diazo-oxindole **2b**. Reaction of **1a** in the presence of **2b** (1 equiv.), methanol (1.2 equiv.) and [Rh₂(OAc)₄] (1 mol-%), cleanly afforded β -lactam–oxindole hybrid **3b** with moderate diastereoselectivity (*syn/anti*, 85:15) in good yield (89%). Fortunately, both isomers could be separated by flash chromatography. When azetidine-2,3-diones (–)-**1b** and (±)-**1c** were used instead of α -keto β -lactam **1a**, the reactions proceeded in a similar manner, giving the corresponding β -lactam–oxindole hybrids **3c** and **3d** (Table 1, entries 3A and 4A). Treatment of azetidine-2,3-dione (+)-**1a** and diazo-oxindole **2b** with allylic alcohol, under the same conditions, afforded compound **3e** in good yield but with low diastereoselectivity (65:35; Table 1, entry 5A).

To obtain better diastereoselectivity in the three-component reaction, the next stage was to treat azetidine-2,3-diones with a more bulky diazo compound, PNB diazo-isatin **2c**. When the reaction was performed with PNB diazo-isatin and alcohol under the conditions described above, similar diastereoselectivities and yields were obtained (Table 1, entries 9A–15A). Unfortunately, in some cases, the mixture of diastereoisomers could not be separated by flash chromatography (Table 1, entries 11A, 12A, and 13A–15A). To our delight, when titanium(IV) isopropoxide was used instead of alcohols,^[15] the corresponding β -lactam–oxindole hybrids **3** were obtained in higher diastereoselectivities and with moderate to good yields (Table 1, entries 6B–8B and 13B–15B). In view of these results, we explored the role of titanium(IV) isopropoxide in influencing the diastereoselectivity of the reaction by adding a catalytic amount (20 mol-%) into the reaction of ketone **1a**, diazo-oxindole **2c**, and *i*PrOH. Thus, the expected compound **3m** was obtained as a mixture *syn/anti* (86:14) in 73% yield. On the other hand, when the reaction was performed under the same conditions using MeOH instead *i*PrOH, a 75:25 mixture of **3i** (*syn/anti* = 80:20; 52% yield) and **3m** (*syn/anti* >95:5; 4% yield) was obtained. The results obtained seem to indicate that both reagents, alcohol, and titanium(IV) isopropoxide react independently and that the use of a catalytic amount of [Ti(*i*PrO)₄] does not control the diastereoselectivity in the reaction of alcohols.

In all reactions tested, a small amount of the insertion product, formed from reaction of 3-diazo-oxindole and the corresponding alcohol, was detected in 20 to 50 mol-% by ¹H NMR analysis of the crude product. However, when the reaction was carried out by slow addition of the 3-diazo-oxindole, a dramatic reduction in the amount (5–8 mol-%) of the insertion compound was observed.

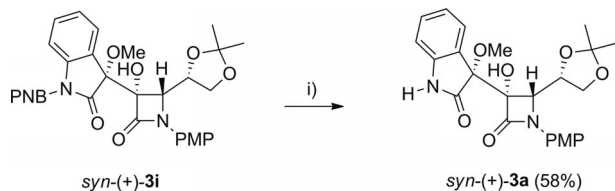
Interestingly, the PNB group was easily removed by treatment of compound **3i** with sodium methoxide in methanol at –45 °C, affording β -lactam–oxindole hybrid **3a** in 58% yield (Scheme 2). Thus, the characterization data and

Table 1. Rh^{II}-catalyzed aldol-type three-component reaction of azetidine-2,3-diones **1a–c**.


Entry ^[a]	Substrate	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Reagent	<i>t</i> [h] ^[c]	Product	<i>syn/anti</i> ^[e]	Yield [%] ^[f]
1A	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	H	Me	MeOH	6	3a	— ^[d]	32 ^[f]
2A	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	Me	Me	MeOH	21	3b	85:15	76:13 ^[g]
3A	(-)- 1b	Bn	Diox ^[b]	Me	Me	MeOH	23	3c	60:40	50:33 ^[g]
4A	(±)- 1c	PMP	4-MeC ₆ H ₄	Me	Me	MeOH	23	3d	83:17	73:14 ^[g]
5A	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	Me	2-propenyl	allyl alcohol	21	3e	65:35	65:35 ^[g]
6A	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	Me	<i>i</i> Pr	<i>i</i> PrOH	27	3f	80:20	68:16 ^[g]
6B	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	Me	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	5	3f	90:10	57 ^[f]
7A	(-)- 1b	Bn	Diox ^[b]	Me	<i>i</i> Pr	<i>i</i> PrOH	23	3g	60:40	46:33 ^[g]
7B	(-)- 1b	Bn	Diox ^[b]	Me	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	6	3g	>95:5	60 ^[f]
8A	(±)- 1c	PMP	4-MeC ₆ H ₄	Me	<i>i</i> Pr	<i>i</i> PrOH	23	3h	65:35	56:30 ^[g]
8B	(±)- 1c	PMP	4-MeC ₆ H ₄	Me	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	2	3h	>95:5	69 ^[f]
9A	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	PNB	Me	MeOH	7	3i	80:20	77:19 ^[g]
10A	(-)- 1b	Bn	Diox ^[b]	PNB	Me	MeOH	6	3j	75:25	65:22 ^[g]
11A	(±)- 1c	PMP	4-MeC ₆ H ₄	PNB	Me	MeOH	4	3k	75:25	92 ^[h]
12A	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	PNB	2-propenyl	allyl alcohol	4	3l	86:14	96 ^[h]
13A	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	PNB	<i>i</i> Pr	<i>i</i> PrOH	8	3m	85:15	95 ^[h]
13B	(+)- 1a	PMP	Diox ^[b]	PNB	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	2	3m	90:10	54 ^[f]
14A	(-)- 1b	Bn	Diox ^[b]	PNB	<i>i</i> Pr	<i>i</i> PrOH	6	3n	85:15	89 ^[h]
14B	(-)- 1b	Bn	Diox ^[b]	PNB	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	2	3n	> 95:5	42 ^[f]
15A	(±)- 1c	PMP	4-MeC ₆ H ₄	PNB	<i>i</i> Pr	<i>i</i> PrOH	4	3o	80:20	79 ^[h]
15B	(±)- 1c	PMP	4-MeC ₆ H ₄	PNB	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	2	3o	>95:5	71 ^[f]

[a] “A” refers to the use of an alcohol (Method A described in the Exp. Section for the preparation of hybrids **3**) and “B” refers to the use of [Ti(*i*PrO)₄] (Method B described in the Exp. Section for the preparation of hybrids **3**). [b] Diox = 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl. [c] Reaction progress was followed by TLC analysis. [d] A complex crude material was obtained; after purification, only the *syn* isomer was isolated. [e] The ratio was determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra (300 MHz) of the crude reaction mixtures before purification. [f] Yield of pure *syn* isomer. [g] Yield of pure, isolated isomers with correct analytical and spectra data. [h] Yield of pure, isolated mixture of isomers.

the stereochemistry of compound **3a**, obtained by reaction of azetidine-2,3-dione **1a**, diazo-oxindole **2a** and methanol, was confirmed by comparison of both products.



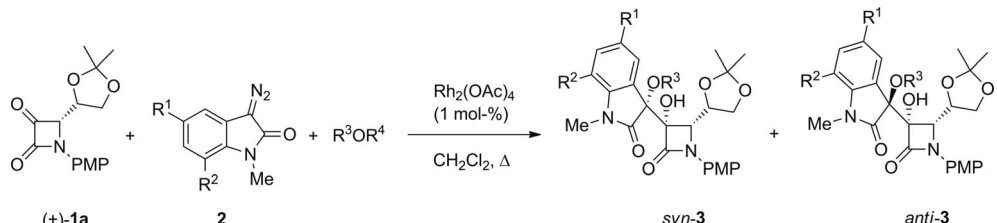
Scheme 2. Deprotection of the PNB group in compound *syn*-(+)-**3i**. Reagents and conditions: (i) MeONa, MeOH, −45 °C.

The scope of the three-component reaction was studied by using azetidine-2,3-dione (+)-**1a** and either methanol or [Ti(*i*PrO)₄] with different substituted α -diazo-oxindoles **2d–f** (Table 2). These experiments showed a similar behavior to reactions using α -diazo-oxindoles **2a–c** (see Table 1), and compounds **3p–r** were obtained in good yields with diastereoselectivity values in the range 65:35–85:15 when methanol was used (Table 2, entries 1–3). As expected, when the reaction was carried out with titanium(IV) isopropoxide, the diastereoselectivity of the reaction increased to 95:5–90:10, affording compounds **3s–u** in reasonable to excellent

yields (Table 2, entries 4–6). 5-Chloro-diazo-oxindole **2d** was the least reactive α -diazo compound tested, and addition of four equivalents was necessary to achieve conversions of 73 and 80% (Table 2, entries 1 and 4, respectively).

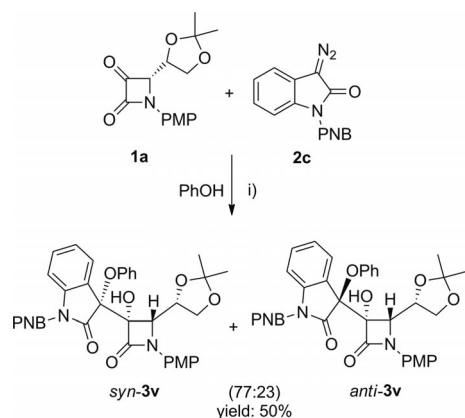
Having established the optimal reaction conditions to carry out the multicomponent reaction with alcohols and titanium(IV) isopropoxide, our next aim was to evaluate the feasibility of the applying the process using phenols. Thus, the reaction was investigated with azetidine-2,3-dione **1a**, diazo-oxindole **2c**, and phenol. In the event, β -lactam-oxindole hybrid **3v** was isolated as a mixture of diastereoisomers (77:23) in moderate yield (50%; Scheme 3). Attempts to extend the scope of the process with other types of phenols were unsuccessful. In fact, when the reaction was tested with electron-withdrawing as well as electron-donating phenols, only complex crude reaction mixtures were observed. Unfortunately, formation of compound **3v** through this three-component methodology appears to be an isolated example and we have not yet found a reasonable explanation to account for this behavior.

The stereoselectivity of the multicomponent reaction with azetidine-2,3-diones **1** is believed to be controlled by the bulky chiral auxiliary at C-4 and the substituent in the diazo-compound, in which one face of the carbonyl group

Table 2. Rh^{II}-catalyzed aldol-type three-component reaction of *N*-methyl-3-diazo-oxindoles **2d–f**.


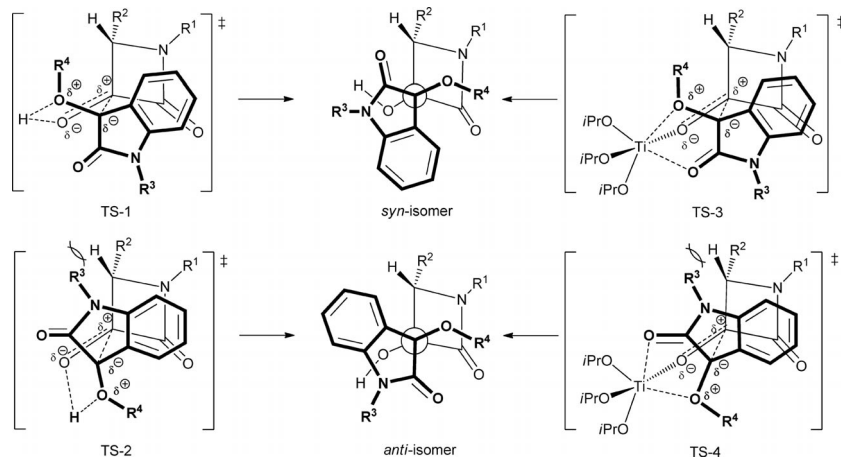
Entry	Substrate	R ¹	R ²	R ³	Reagent	<i>t</i> [h] ^[a]	Conversion [%] ^[b]	Product	<i>syn/anti</i> ^[c]	Yield [%]
1	2d	Cl	H	Me	MeOH	48	73	3p	70:30	61:26 ^[d]
2	2e	NO ₂	H	Me	MeOH	23	100	3q	85:15	83 ^[e]
3	2f	H	MeO	Me	MeOH	21	100	3r	65:35	57:31 ^[d]
4	2d	Cl	H	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	5	80	3s	90:10	63 ^[f]
5	2e	NO ₂	H	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	2	100	3t	92:8	89 ^[f]
6	2f	H	MeO	<i>i</i> Pr	[Ti(<i>i</i> PrO) ₄]	2	100	3u	95:5	55 ^[f]

[a] Reaction progress was followed by TLC. [b] The conversion was determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra (300 MHz) of the crude reaction mixtures before purification. [c] The ratio was determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra (300 MHz) of the crude reaction mixtures before purification. [d] Yield of pure, isolated isomers with correct analytical and spectral data. [e] Yield of pure, isolated mixture of isomers. [f] Yield of pure *syn* isomer.



Scheme 3. Multicomponent reaction of azetidine-2,3-dione **1a**, diazo-oxindole **2c**, and phenol in the presence of [Rh₂(OAc)₄]. Reagents and conditions: (i) [Rh₂(OAc)₄] (1 mol-%), CH₂Cl₂, Δ.

is blocked preferentially, thus the oxonium ylide species is delivered to the less hindered face.^[16] The stereochemical outcome of the overall reaction of oxonium ylides to azetidine-2,3-diones can be explained by the five-membered cyclic transition states **TS1** and **TS2** (Scheme 4).^[17] Interaction between the oxonium ylide, derived from diazo-isatin, with H-4 of the β-lactam ring would cause the reaction to take place mainly through **TS1**, in which the steric interactions are minimized compared to **TS2**, affording the *syn*-isomer. Analogously, when the reaction is performed in the presence of titanium(IV) isopropoxide, transition state **TS3** is found to be more favorable than **TS4**, because the coordination of the titanium atom to both functionalities of azetidine-2,3-dione and the oxonium ylide results in less pronounced steric interactions in **TS3** than in transition state **TS4**.



Scheme 4. Proposed transition states used to explain the stereochemical outcome of the reaction of oxonium ylides with azetidine-2,3-diones.

The structural and configurational assignment of compounds **3** was unequivocally assigned by single-crystal X-ray analysis of compound *syn*-(+)-**3f** (Figure 3).^[18]

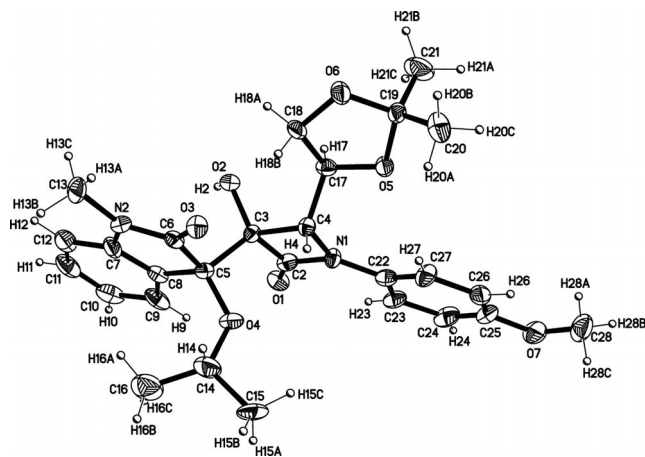


Figure 3. X-ray diffraction analysis of compound *syn*-(+)-**3f**.

Conclusions

The present study provides a rapid, stereoselective synthesis of β -lactam–oxindole hybrids through a multicomponent reaction between azetidine-2,3-diones, 3-diazo-oxindoles, and alcohols in the presence of catalytic amounts of $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$. Interestingly, two new quaternary stereogenic centers are formed with moderate to high diastereoselectivities.

Experimental Section

General Methods: Melting points were measured with a Gallenkamp apparatus. IR spectra were recorded with a Perkin–Elmer 781 spectrophotometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker Avance-300 spectrometer. NMR spectra were recorded in CDCl_3 solutions, except where otherwise stated; chemical shifts are given in ppm relative to TMS (^1H , $\delta = 0.0$ ppm), or CDCl_3 (^{13}C , $\delta = 77.0$ ppm). IR spectra were recorded with a Bruker Tensor 27 spectrometer. Low- and high-resolution mass spectra were recorded with an AGILENT 6520 Accurate-Mass QTOF LC/MS spectrometer using electronic impact (EI) or electrospray modes (ES) unless otherwise stated. Specific rotation $[\alpha]_D$ is given in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ at 20°C , and the concentration (c) is expressed in g per 100 mL. All commercially available compounds were used without further purification. Flame-dried glassware and standard Schlenk techniques were used for moisture-sensitive reactions. Flash chromatography was performed with Merck silica gel 60 (230–400 mesh). Reactions were monitored by TLC (Kieselgel 60F-254); UV light ($\lambda = 254$ nm) and a solution of phosphomolybdic acid in EtOH (1 g of phosphomolybdic acid hydrate, 100 mL) were used to develop the plates.

General Procedure for the Synthesis of β -Lactam–Oxindole Hybrids **3** Through Multicomponent Reaction

Method A: 3-Diazo-oxindole **2** (2.2 mmol) in anhydrous dichloromethane (11 mL) was added slowly over 5 h to a refluxing solution of the azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol), the corresponding alcohol

(2.2 mmol), and $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ (0.01 mmol) in anhydrous dichloromethane (8 mL). The reaction mixture was stirred at reflux temperature until disappearance of the starting material was observed (TLC). The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and filtered through a short path of Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.

Method B: 3-Diazo-oxindole **2** (1.2 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) was added to a refluxing solution of azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol), $[\text{Ti}(\text{iPrO})_4]$ (1.2 mmol) and $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ (0.01 mmol) in anhydrous dichloromethane (8 mL). The reaction mixture was stirred at reflux temperature until disappearance of the starting material was observed (TLC). The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with EtOAc (27 mL), washed with NH_4Cl (satd.) (18 mL), then extracted with EtOAc (2×18 mL). The organic extract was dried (MgSO_4), concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography.

β -Lactam–oxindole Hybrid **3b:** Method A; from azetidine-2,3-dione (+)-**1a** (39 mg, 0.13 mmol), the less polar compound *syn*-(+)-**3b** (42 mg, 76%) and the more polar compound *anti*-(+)-**3b** (14 mg, 13%) were obtained after flash chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate, 2:1).

***syn*-(+)-**3b**:** White solid; m.p. $117\text{--}120^\circ\text{C}$ (*n*-hexane/ethyl acetate); $[\alpha]_D = +14.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 7.78$ (dd, $J = 7.4$, 0.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.45 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.38 (td, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.12 (td, $J = 7.7$, 0.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.88 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 6.87–6.89 (m, 1 H, Ar-H), 5.16 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, CH), 4.42 (td, $J = 6.8$, 4.1 Hz, 1 H, OCH), 4.15 (dd, $J = 8.9$, 6.6 Hz, 1 H, OCHH), 3.97 (dd, $J = 8.9$, 7.2 Hz, 1 H, OCHH), 3.80 (s, 3 H, Me), 3.26 (s, 3 H, Me), 3.04 (s, 3 H, Me), 1.32 (s, 3 H, Me), 1.37 (s, 3 H, Me) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 173.9$ (NC=O), 165.5 (NC=O), 156.8 (C), 145.0 (C), 130.6 (CH), 130.4 (C), 126.6 (CH), 123.3 (CH), 123.2 (C), 120.6 (CH), 114.1 (CH), 109.7 (C), 108.4 (CH), 87.2 (C), 82.3 (C), 76.0 (OCH), 66.4 (OCH₂), 60.8 (CH), 55.4 (OMe), 53.2 (OMe), 26.3 (Me), 26.2 (Me), 25.5 (Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3345$, 1725 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 469.1975; found 469.1973.

***anti*-(+)-**3b**:** Colorless oil; $[\alpha]_D = +29.2$ ($c = 0.4$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 7.42$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.35 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.33–7.39 (m, 1 H, Ar-H), 7.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.76 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H, CH), 4.38 (s, 1 H, OH), 4.20 (dd, $J = 9.1$, 6.7 Hz, 1 H, OCHH), 3.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, CH), 3.76 (s, 3 H, Me), 3.70 (dd, $J = 9.1$, 6.4 Hz, 1 H, OCHH), 3.21 (s, 3 H, Me), 3.13 (s, 3 H, Me), 1.37 (s, 3 H, Me), 1.29 (s, 3 H, Me) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 172.8$ (NC=O), 163.7 (NC=O), 156.6 (C), 144.3 (C), 131.0 (CH), 130.0 (C), 126.2 (CH), 123.4 (CH), 122.0 (C), 120.2 (CH), 113.8 (CH), 109.6 (C), 108.7 (CH), 86.4 (C), 82.6 (C), 76.6 (OCH), 66.6 (OCH₂), 62.7 (CH), 55.3 (OMe), 53.8 (OMe), 26.5 (Me), 26.3 (Me), 25.0 (Me) ppm. IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3352$, 1748, 1723 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 491.1794; found 491.1797.

β -Lactam–Oxindole Hybrid **3c:** Method A; from azetidine-2,3-dione (–)-**1b** (62 mg, 0.23 mmol), the less polar compound *syn*-(–)-**3c** (51 mg, 50%) and the more polar compound *anti*-(+)-**3c** (34 mg, 33%) were isolated after purification by flash chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate, 3:1).

***syn*-(–)-**3c**:** Colorless oil; $[\alpha]_D = -46.4$ ($c = 0.2$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 7.83$ (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, Ar-H),

7.37 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.28–7.35 (m, 5 H, Ar-H), 7.12 (td, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 5.03 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H, NCHH), 4.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, CH), 4.33–4.38 (m, 1 H, OCH), 4.21 (s, 1 H, OH), 4.12 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H, NCHH), 4.04 (dd, $J = 9.0, 7.2$ Hz, 1 H, OCHH), 3.80 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1 H, OCHH), 3.19 (s, 3 H, Me), 3.04 (s, 3 H, Me), 1.43 (s, 3 H, Me), 1.31 (s, 3 H, Me) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 173.8$ (NC=O), 168.0 (NC=O), 144.9 (C), 134.5 (C), 130.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 123.42 (C), 123.38 (CH), 110.0 (CMe₂), 108.1 (CH), 88.1 (C), 82.2 (C3), 74.5 (OCH), 66.4 (OCH₂), 59.9 (CH), 52.8 (OMe), 44.7 (NCH₂), 26.21 (Me), 26.17 (Me), 24.8 (Me) ppm. IR (CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3327, 1751, 1725\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI): calcd. for C₂₅H₂₉N₂O₆ [M + H]⁺ 453.2026; found: 453.2017.

anti-(+)-3c: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}} = +47.8$ ($c = 0.2$, CHCl₃). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.45$ (dd, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.36 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.10–7.18 (m, 3 H, Ar-H), 7.04 (td, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.84–6.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.69 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H, NCHH), 4.35–4.31 (m, 1 H, CH), 4.14 (br. s, 1 H, OH), 4.10 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, NCHH), 4.06 (dd, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1 H, OCHH), 3.51 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1 H, OCHH), 3.19 (s, 3 H, Me), 3.12 (s, 3 H, Me), 3.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, CH), 1.10 (s, 3 H, Me), 1.26 (s, 3 H, Me) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 173.0$ (NC=O), 165.9 (NC=O), 144.5 (C), 134.9 (C), 131.0 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 123.7 (CH), 121.8 (C), 109.3 (CMe₂), 108.6 (CH), 87.0 (C), 82.2 (C), 76.2 (OCH), 66.5 (OCH₂), 60.8 (CH), 53.7 (OMe), 44.7 (NCH₂), 26.3 (Me), 26.1 (Me), 25.0 (Me) ppm. IR (CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3348, 1756, 1725\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI): calcd. for C₂₅H₂₉N₂O₆ [M + H]⁺ 453.2026; found 453.2022.

β -Lactam–oxindole Hybrid 3f: Method A; from azetidine-2,3-dione (+)-1a (44 mg, 0.15 mmol), the less polar compound *syn*-(+)-3f (50 mg, 68%) and the more polar compound *anti*-(+)-3f (12 mg, 16%) were obtained after flash chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate, 3:1).

Method B: From azetidine-2,3-dione (+)-1a (43 mg, 0.15 mmol), the less polar compound *syn*-(+)-3f (43 mg, 57%) was obtained after flash chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate, 3:1).

syn-(+)-3f: White solid; m.p. 156–157 °C (*n*-hexane/ethyl acetate); $[\alpha]_{\text{D}} = +40.7$ ($c = 0.7$, CHCl₃). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.80$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.41 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.88 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 5.19 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, CH), 4.45 (td, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 1 H, CH), 4.37 (br. s, 1 H, OH), 4.16 (dd, $J = 8.8, 6.7$ Hz, 1 H, OCHH), 3.95 (dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 1 H, OCHH), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.48 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1 H, CHMe₂), 3.25 (s, 3 H, Me), 1.37 (s, 3 H, Me), 1.32 (s, 3 H, Me), 1.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, CHMe₂), 0.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, CHMe₂) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 175.0$ (NC=O), 166.1 (NC=O), 156.7 (C), 144.5 (C), 130.5 (C), 130.3 (CH), 126.8 (CH), 124.6 (C), 123.0 (CH), 120.6 (CH), 114.1 (CH), 109.7 (CMe₂), 108.3 (CH), 87.8 (C), 81.0 (C), 75.8 (OCH), 69.6 (CHMe₂), 66.4 (OCH₂), 60.8 (CH), 55.4 (OMe), 26.3 (Me), 26.2 (Me), 25.5 (Me), 23.8 (Me), 23.1 (Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3347, 1723\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI): calcd. for C₂₇H₃₃N₂O₇ [M + H]⁺ 497.2288; found 497.2285.

anti-(+)-3f: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}} = +8.5$ ($c = 0.2$, CHCl₃). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.43$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.36 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.32–7.37 (m, 1 H, Ar-H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.76 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 4.37–4.44 (m, 1 H, OCH), 4.22 (dd, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1

H, OCHH), 4.18 (s, 1 H, OH), 3.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, CH), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.74 (dd, $J = 9.0, 6.4$ Hz, 1 H, OCHH), 3.45 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1 H, CHMe₂), 3.22 (s, 3 H, Me), 1.29 (s, 3 H, Me), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, CHMe₂), 1.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, CHMe₂) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 173.7$ (NC=O), 163.7 (NC=O), 156.5 (C), 144.0 (C), 130.8 (CH), 130.2 (C), 126.5 (CH), 123.2 (C, CH), 120.0 (CH), 113.8 (CH), 109.5 (CMe₂), 108.6 (CH), 86.5 (C), 81.9 (C), 76.8 (OCH), 70.8 (CHMe₂), 66.7 (OCH₂), 62.8 (CH), 55.4 (OMe), 26.6 (Me), 26.3 (Me), 25.1 (Me), 23.9 (Me), 23.2 (Me) ppm. IR (CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3362, 1734\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI): calcd. for C₂₇H₃₃N₂NaO₇ [M + Na]⁺ 519.2107; found 519.2112.

β -Lactam–oxindole Hybrid 3i: Method A; from azetidine-2,3-dione (+)-1a (54 mg, 0.19 mmol), the less polar compound *syn*-(+)-3i (82 mg, 77%) and the more polar compound *anti*-(+)-3i (21 mg, 19%) were isolated after purification by flash chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate, 4:1).

syn-(+)-3i: White solid; m.p. 142–144 °C (*n*-hexane/ethyl acetate); $[\alpha]_{\text{D}} = +182.0$ ($c = 0.3$, CHCl₃). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 8.33$ (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.95 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.89 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.50 (td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.40 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.35 (td, $J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.90 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 5.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, CH), 4.57 (s, 1 H, OH), 4.31 (td, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 1 H, OCH), 4.11 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 1 H, OCHH), 3.87 (dd, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 1 H, OCHH), 3.81 (s, 3 H, Me), 3.11 (s, 3 H, Me), 1.37 (s, 3 H, Me), 1.34 (s, 3 H, Me) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 175.4$ (NC=O), 166.7 (NC=O), 164.8 (NC=O), 157.2 (C), 150.1 (C), 141.2 (C), 139.7 (C), 131.1 (CH), 130.0 (C, CH), 126.9 (CH), 125.9 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (C), 120.8 (CH), 115.1 (CH), 114.3 (CH), 110.2 (CMe₂), 87.9 (C), 82.9 (C), 75.5 (OCH), 66.2 (OCH₂), 60.4 (CH), 55.4 (OMe), 57.8 (OMe), 26.1 (Me), 25.6 (Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3268, 1757, 1711\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI): calcd. for C₃₁H₃₀N₃O₁₀ [M + H]⁺ 604.1931; found 604.1926.

anti-(+)-3i: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}} = -152.3$ ($c = 0.4$, CHCl₃). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.98$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.71 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.60 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.53–7.58 (m, 1 H, Ar-H), 7.51 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.40 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.37 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.95 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 4.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, CH), 4.50 (q, $J = 6.1$ Hz, 1 H, OCH), 4.27 (s, 1 H, OH), 4.19 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1 H, OCHH), 3.96 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1 H, OCHH), 3.92 (s, 3 H, Me), 3.13 (s, 3 H, Me), 1.38 (s, 3 H, Me), 1.35 (s, 3 H, Me) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 173.7$ (NC=O), 166.9 (NC=O), 163.3 (NC=O), 157.6 (C), 149.7 (C), 140.2 (C), 139.2 (C), 131.4 (CH), 129.6 (C), 129.5 (CH), 127.2 (CH), 125.8 (CH), 123.3 (CH), 122.4 (C), 120.7 (CH), 115.6 (CH), 114.5 (CH), 110.3 (CMe₂), 86.8 (C), 83.3 (C), 75.8 (OCH), 66.4 (OCH₂), 60.9 (CH), 55.5 (OMe), 53.8 (OMe), 26.3 (Me), 25.2 (CH₃) ppm. IR (CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3361, 1759, 1706\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI): calcd. for C₃₁H₂₉N₃NaO₁₀ [M + Na]⁺ 626.1751; found 626.1748.

β -Lactam–Oxindole Hybrid 3v: Method A; from azetidine-2,3-dione (+)-1a (52 mg, 0.18 mmol), an inseparable mixture of *syn*/*anti* isomers (ratio 77:23, 60 mg, 50%) was obtained after flash chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate, 3:1).

syn-3v: Colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 8.25$ (AA'XX', 2 H, Ar-H), 8.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.48–7.52 (m, 1 H, Ar-H), 7.45 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.35 (td, $J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.13–7.18 (m, 2 H, Ar-H), 7.04–7.09 (m, 1 H, Ar-H), 6.93 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 6.62–6.67 (m, 2 H, Ar-H), 5.32 (d, $J =$

2.6 Hz, 1 H, CH), 4.70 (s, 1 H, OH), 4.37 (td, $J = 6.7$, 2.7 Hz, 1 H, OCH), 4.12 (dd, $J = 9.0$, 6.0 Hz, 3 H, OCHH), 3.92 (dd, $J = 9.4$, 6.4 Hz, 1 H, OCHH), 3.82 (s, 3 H, Me), 1.36 (s, 3 H, Me), 1.35 (s, 3 H, Me) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 173.8$ (NC=O), 166.6 (NC=O), 164.9 (NC=O), 157.3 (C), 154.3 (C), 150.0 (C), 140.5 (C), 139.4 (C), 131.3 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (C), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 126.1 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (C), 123.4 (CH), 120.8 (CH), 120.2 (CH), 114.9 (CH), 114.6 (CH), 110.3 (CMe₂), 88.3 (C), 83.2 (C), 75.3 (C), 66.1 (OCH₂), 60.4 (C), 55.4 (OMe), 26.0 (Me), 25.6 (Me) ppm. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{10}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 665.2082; found 665.2100.

Deprotection of the PNB Group in *syn*-(+)-3i. Synthesis of the β -Lactam–Oxindole *syn*-(+)-3a: Sodium methoxide (3.5 mg, 0.06 mmol) was added to a well-stirred solution of *syn*-(+)-3i (32 mg, 0.05 mmol) in MeOH (1.3 mL) at –45 °C. After 15 min, brine (2.5 mL) was added and the methanol was removed under reduced pressure. The mixture was extracted with EtOAc (5 \times 5 mL), dried (MgSO_4), and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate, 1:1) to give pure *syn*-(+)-3a (14 mg, 58%). White solid; m.p. 126–128 °C (*n*-hexane/ethyl acetate); [α]_D = +50.9 ($c = 0.6$, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.87$ (br. s, 1 H, NH), 7.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.47 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 7.31 (td, $J = 7.7$, 1.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.11 (td, $J = 7.6$, 0.9 Hz, 1 H, Ar-H), 6.89 (AA'XX', 2 H, Ar-H), 6.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 5.11 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, CH), 4.40–4.46 (m, 1 H, CH), 4.40 (br. s, 1 H, OH), 4.15 (dd, $J = 8.8$, 6.6 Hz, 1 H, OCHH), 3.92 (dd, $J = 8.8$, 7.2 Hz, 1 H, OCHH), 3.81 (s, 3 H, Me), 3.11 (s, 3 H, Me), 1.37 (s, 3 H, Me), 1.33 (s, 3 H, Me) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 175.6$ (NC=O), 165.5 (NC=O), 156.9 (C), 142.0 (C), 130.7 (CH), 130.4 (C), 127.1 (CH), 123.5 (C), 123.4 (CH), 120.7 (CH), 114.2 (CH), 110.3 (CH), 109.8 (CMe₂), 87.1 (C), 82.6 (C), 76.0 (OCH), 66.4 (OCH₂), 60.8 (CH), 55.4 (OMe), 33.4 (OMe), 26.2 (Me), 25.5 (Me) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3362$, 1731 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 455.1818; found 455.1818.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Full spectroscopic and analytical data for compounds not included in the Exp. Section above are described. Characterization data and experimental procedures for compounds **2**, **3d**, **3e**, **3g**, **3h** and **3j–u**, as well as X-ray data for compound *syn*-(+)-3f, and copies of NMR spectra for all new compounds are provided.

Acknowledgments

We would like to thank Ministerio de Ciencia e Innovación (MIC-INN) (project number CTQ2009-09318), Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) (project number S2009/PPQ-1752) and UCM-Santander (grant number GR35/10-A) for financial support. R. C. thanks the Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) for a predoctoral grant.

- [1] a) C. J. Unkefer, R. E. London, R. D. Durbin, T. F. Uchytill, P. J. Langston-Unkefer, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 4994–4999; b) T. D. Meek, J. V. Villafranca, *Biochemistry* **1980**, *19*, 5513–5519; c) S. L. Sinden, R. D. Durbin, *Nature* **1968**, *219*, 379–380.
- [2] F. Benfatti, G. Cardillo, L. Gentilucci, R. Percicante, A. Tolomelli, A. Catapano, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9229–9232.
- [3] A. Imada, K. Gitano, K. Kintana, M. Muroi, M. Asai, *Nature* **1981**, *289*, 590–591.

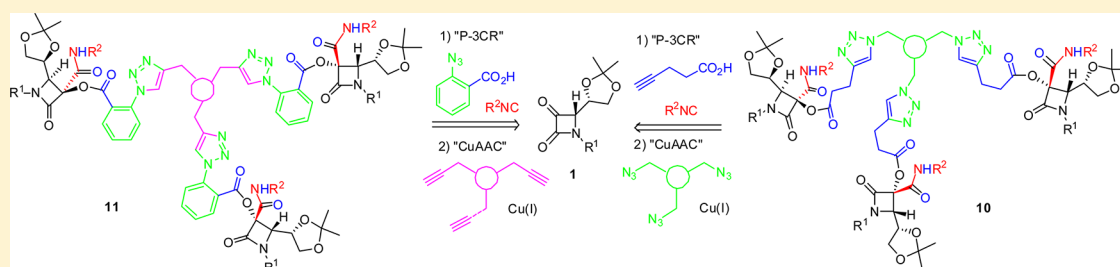
- [4] a) T. Tokunaga, W. E. Hume, T. Umezome, K. Okazaki, Y. Ueki, K. Kumagai, S. Hourai, J. Nagamine, H. Seki, M. Noguchi, R. Nagata, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4641–4649.
- [5] a) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2346–2351; b) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3198–3204.
- [6] For reviews, see: a) F. Zhou, Y.-L. Liu, J. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381–1407; b) J. J. Badillo, N. V. Hanhan, A. K. Franz, *Curr. Opin. Drug Disc.* **2010**, *13*, 758–776; For selected works, see: c) L. Liu, S. Zhang, F. Xue, G. Lou, H. Zhang, S. Ma, W. Duan, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7791–7795; d) K. Shen, X. Liu, G. Wang, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4684–4688; e) Z.-Y. Cao, Y. Zhang, C.-B. Ji, J. Zhou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6398–6401; f) Y.-L. Liu, B.-L. Wang, J.-J. Cao, L. Chen, Y.-X. Zhang, C. Wang, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15176–15178; g) N. V. Hanhan, A. H. Sahin, T. W. Chang, J. C. Fetting, A. K. Franz, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 744–747; h) J. Itoh, S. B. Han, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6431; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6313–6316; i) F. Xue, S. Zhang, L. Liu, W. Duan, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1664–1667; j) Y.-X. Jia, J. M. Hillgren, E. L. Watson, S. P. Marsden, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2008**, 4040–4042; k) R. Shintani, M. Inoue, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3431; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353–3356; l) P. Y. Toullec, R. B. C. Jagt, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2715–2718.
- [7] For selected recent works, see: a) Z. Li, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 396–401; b) Y. Hari, R. Kondo, K. Date, T. Aoyama, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8708–8713; c) L. E. Bourque, P. A. Haile, J. M. N. Loy, K. A. Woerpel, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5608–5613; d) M. A. Garcia-Garibay, H. Dang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1106–1114; e) D. M. Hodgson, D. Angrish, S. P. Erickson, J. Kloesges, C. H. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5553–5556; f) J. S. Clark, C. Guérot, C. Wilson, A. J. Blake, *Chem. Commun.* **2007**, 4134–4136; g) S. Muthusamy, J. Krishnamurthi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6692–6695; h) K. J. Quinn, N. A. Biddick, B. A. DeChristopher, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7281–7283; i) J. S. Clark, C. A. Baxter, J. L. Castro, *Synthesis* **2005**, 3398–3404; j) G. K. Murphy, F. G. West, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1801–1804.
- [8] a) Y. Zhu, C. Zhai, Y. Yue, L. Yang, W. Hu, *Chem. Commun.* **2009**, 1362–1364; b) W. Hu, X. Xu, J. Zhou, W.-J. Liu, H. Huang, J. Hu, L. Yang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782–7783; c) H. Huang, X. Guo, W. Hu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1359; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1337–1339; d) X. Guo, H. Huang, L. Yang, W. Hu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4721–4723; e) C. Lu, H. Liu, Z. Chen, W. Hu, A. Mi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 83–86; f) H. Huang, Y. Wang, Z. Chen, W. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 531–534; g) Y. Wang, Z. Chen, A. Mi, W. Hu, *Chem. Commun.* **2004**, 2486–2487; h) Y. Wang, Y. Zhu, Z. Chen, A. Mi, W. Hu, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3923–3926.
- [9] See for instance: a) B. Alcaide, P. Almendros, T. Quirós, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 585–594; b) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4968–4971; c) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, R. Callejo, M. P. Ruiz, M. Arnó, L. R. Domingo, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1688–1700; d) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, M. R. Torres, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1277–1283; e) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13243–13252; f) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, M. R. Torres, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 621–626; g) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9987–9989; h) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2496–2499; i) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, M. T. Quirós, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3344–3346.

- [10] B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Callejo, M. P. Ruiz, M. R. Torres, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8421–8424.
- [11] For a related three-component reaction of 3-diazo-oxindoles and carbonyl compounds, see: a) S. Muthusamy, C. Gunanathan, M. Nethaj, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5631–5637. For the reaction of 3-diazo-oxindoles with aromatic aldehydes or dihydroxylic compounds, see: b) S. Muthusamy, T. Karikalan, E. Suresh, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1934–1937; c) S. Muthusamy, P. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3794–3797; d) S. Muthusamy, C. Gunanathan, M. Nethaj, *Synlett* **2004**, 639–642.
- [12] a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5208–5216; For a review on the chemistry of azetidine-2,3-diones, see: b) B. Alcaide, P. Almendros, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 315–334.
- [13] B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, M. C. Redondo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 637–643.
- [14] C. Meyers, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 694–696.
- [15] C. D. Lu, H. Liu, Z.-Y. Chen, W.-H. Hu, A.-Q. Mi, *Chem. Commun.* **2005**, 2624–2626.
- [16] B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, G. Cabrero, R. Callejo, M. P. Ruiz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4434–4439.
- [17] A mechanistic model to predict the stereochemical outcome of the cyclopropanation of alkenes with diazo compounds by steric and/or electronic interactions in the transition states has been reported, see: a) M. P. Doyle, J. H. Griffin, V. Bagheri, R. L. Dorow, *Organometallics* **1984**, *3*, 53–61; b) W. H. Tamblin, S. R. Hoffmann, M. P. Doyle, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 64–68.
- [18] X-ray data of *syn*-(+)-**3f**: crystallized from *n*-hexane/CH₂Cl₂ at 20 °C. C₂₄H₂₉NO₆ (495.54); tetragonal; space group = P4(3); *a* = 11.172(2), *b* = 11.172(2), *c* = 20.816(5) Å; *a* = 90, *β* = 90, *γ* = 90°; *V* = 2598.2 (10) Å³; *Z* = 4; *ρ*_{calcd.} = 1.267 mgm⁻³; *μ* = 0.092 mm⁻¹; *F*(000) = 1052. A transparent crystal of dimensions 0.48 × 0.09 × 0.09 mm³ was used; 4551 [*R*(int) = 0.01830] independent reflections were collected. Data were collected [Mo-*K*_α radiation (*λ* = 0.71073 Å)] over a hemisphere of the reciprocal space by combination of three exposure sets. Each exposure of 20 s and 30 s covered 0.3 in *γ*. The structure was solved by direct methods and Fourier synthesis. It was refined by full-matrix least-squares procedures on *F*² (SHELXL-97). The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined only in terms of their coordinates. CCDC-831957 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.cam.ac.uk/data_request/cif.

Received: November 10, 2011
Published Online: March 8, 2012

Regio- and Diastereoselective Synthesis of β -Lactam-Triazole Hybrids via Passerini/CuAAC SequenceBenito Alcaide,^{*,†} Pedro Almendros,[‡] Cristina Aragoncillo,[†] Ricardo Callejo,[†] M. Pilar Ruiz,[†] and M. Rosario Torres[§][†]Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain[‡]Instituto de Química Orgánica General, IQOG, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain[§]CAI Difracción de Rayos X, Facultad de Química, Universidad Complutense, 28040-Madrid, Spain

S Supporting Information



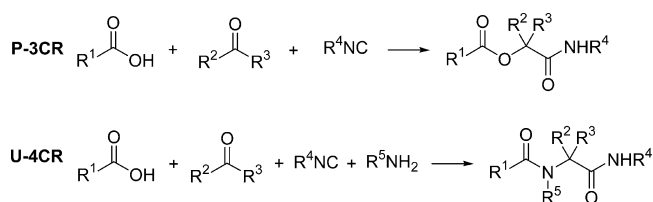
ABSTRACT: Passerini (P-3CR) and Passerini–Smiles reactions were investigated in azetidine-2,3-diones, affording the corresponding 3,3-disubstituted- β -lactams with complete diastereoselectivity in high yields. The study has been carried out using different isocyanides, carboxylic acids, and phenols showing the scope of both reactions. In addition, the regioselective synthesis of highly functionalized β -lactam-triazole hybrids has been developed via a Passerini/CuAAC sequence. Interestingly, the use of dialkynes/diazides or trialkynes/triazides as linkers in the CuAAC step has allowed the synthesis of C_2 and C_3 symmetric β -lactam-triazole hybrids, respectively.

■ INTRODUCTION

Multicomponent reactions (MCRs) are very powerful synthetic processes that allow achievement of both complexity and diversity in a single and simple experimental step with high efficiency and atom economy.¹ The applicability of MCRs has been widely demonstrated in the synthesis of natural products² and medicinal chemistry.³ In particular, isocyanide-based MCRs (IMCRs) are especially interesting due to the versatility of isocyanides in terms of functional group tolerance and the high levels of chemo-, regio-, and stereoselectivity obtained.⁴ In particular, the impact of IMCRs is remarkable in target-oriented and diversity-oriented synthetic (TOS and DOS, respectively) strategies.⁵ Among them, the Passerini three-component reaction (P-3CR) and the Ugi four-component reaction (U-4CR) are the most classic and successful ones (Scheme 1). In the classical Passerini reaction, an isocyanide, a carboxylic acid and either an aldehyde or a ketone react to yield an α -acyloxy carboxamide.^{6,7} This methodology has been applied to the synthesis of potentially bioactive molecules.⁸ Particular attention has been focused on the combination of the P-3CR with other synthetic reactions for the construction of cyclic or more complex structures.^{1c}

On the other hand, the concept of “click chemistry” coined by Sharpless and co-workers in 2001 embraces the synthetic approach to use practical and reliable chemical trans-

Scheme 1. General Passerini (P-3CR) and Ugi (U-4CR) Reactions



formations.⁹ The application of “click chemistry” in many areas has been widely documented in literature.¹⁰ The copper(I) catalyzed Huisgen organic azides and terminal alkynes 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC), to give 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles, regioselectively, is undoubtedly on the top of click chemistry reactions. This valuable transformation is playing an outstanding role in nearly all areas of contemporary chemistry from drug discovery to material science.¹¹ In addition, although the 1,2,3-triazole moiety is not found in nature, there are synthetic molecules containing this unit with different interesting biological activities.¹² Besides, due to the stereoelectronic similarity

Received: May 30, 2012

Published: July 19, 2012



between the 1,2,3-triazole core and the amide bond, this heterocycle represents an isostere of the peptide bond with the advantage of being stable to hydrolytic and proteolytic cleavage.¹³

In connection with our ongoing project aimed at the asymmetric synthesis of nitrogenated compounds,¹⁴ we became interested in the study of the P-3CR and the subsequent CuAAC in azetidine-2,3-diones to obtain β -lactam-triazole hybrids¹⁵ with C₂ and C₃ symmetry.

RESULTS AND DISCUSSION

Passerini Three-component Reaction in Azetidine-2,3-diones. The starting materials, optically pure azetidine-2,3-diones **1a–c** (Figure 1) were synthesized from aromatic or

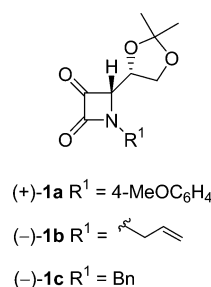


Figure 1. Starting materials for the Passerini reaction.

aliphatic (*R*)-2,3-*O*-isopropylideneglyceraldehyde derived imines by Staudinger reaction with acetoxyacetyl chloride in the presence of Et₃N, followed by sequential transesterification and Swern oxidation, as previously reported.¹⁶

The initial survey was conducted with azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, benzoic acid, and benzyl isocyanide in dichloromethane at room temperature, affording α -acyloxy carboxamide (+)-**2a** as single isomer in 92% yield after 21 h (entry 1, Table 1). Taking into account that Passerini reactions have been shown to exhibit rate accelerations in more environmentally friendly solvents, such as water, compared to organic solvents,¹⁷ we

decided to test the above reaction in water and in a mixture of acetonitrile/water (1:1). However, only conversions up to 85% were observed in both experiments by ¹H NMR after long reaction times (entries 2 and 3, Table 1). Thus, the scope of the P-3CR was explored in dichloromethane using benzyl isocyanide, azetidine-2,3-diones (–)-**1b** and (–)-**1c**, and carboxylic acids. α -Acyloxy carboxamides **2b–h** were obtained with complete *syn*-diastereoselectivity (with *cis* configuration between the β -lactamic H4 and the amide group on C3) and moderate to excellent yields in almost all cases (entries 4–10, Table 1). 2-Iodo and 2-azido benzoic acids required longer reaction times (22 h and 16 h, respectively), but diastereoselectivity values and yields were not affected (entries 7 and 8, Table 1).

Analogous results were observed when benzyl isocyanide was replaced by *t*-butyl isocyanide and *p*-toluenesulfonyl methyl isocyanide (TosMIC), affording compounds (+)-**2i** and (+)-**2j** in 1 and 72 h, respectively, as single isomers in excellent yields (entries 1 and 2, Table 2). In order to minimize the reaction time to obtain compound (+)-**2j**, we decided to carry out the reaction at 50 °C in a sealed tube. However, the desired reduction of time was not observed (entry 3, Table 2). Then, we decided to use acetonitrile as solvent. However, we did not get better results, in fact only a conversion of 85% was observed after 72 h (entry 4, Table 2). Fortunately, when the reaction was studied in acetonitrile at reflux temperature, compound (+)-**2j** was obtained in 89% yield after 3 h (entry 5, Table 2). Similar results were observed when the reaction was carried out with acetic acid and 4-pentynoic acid, affording compounds (+)-**2k** and (+)-**2l** in 34% and 62% yields respectively (entries 6 and 7, Table 2). Probably, the 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl group placed at C4 position of the β -lactam ring is affected under the acidic conditions at reflux temperature, giving decomposition products from a complex crude reaction (checked by TLC), causing the lower yield obtained in adduct (+)-**2k**. Analogously, compound (+)-**2m** was isolated in 74% yield when the reaction was carried out in acetonitrile at reflux temperature (entry 8, Table 2).

Table 1. Survey of the Passerini Reaction of Azetidine-2,3-diones **1a–c**, Benzyl Isocyanide, and Carboxylic Acids^a

entry	substrate	R ¹	R ²	solvent	<i>t</i> (h) ^b	product	conversion (%) ^c	<i>syn/anti</i> ^c	yield (%) ^d
1	(+)- 1a	PMP ^e	Ph	CH ₂ Cl ₂	21	(+)- 2a	100	100:0	92
2	(+)- 1a	PMP ^e	Ph	H ₂ O	48	(+)- 2a	85	100:0	^f
3	(+)- 1a	PMP ^e	Ph	MeCN, H ₂ O (1:1)	24	(+)- 2a	85	100:0	^f
4	(–)- 1b	2-propenyl	Ph	CH ₂ Cl ₂	4	(–)- 2b	100	100:0	71
5	(+)- 1a	PMP ^e	Me	CH ₂ Cl ₂	4	(+)- 2c	100	100:0	95+
6	(+)- 1a	PMP ^e	3-butenyl	CH ₂ Cl ₂	6	(+)- 2d	100	100:0	95+
7	(+)- 1a	PMP ^e	2-I-C ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	22	(–)- 2e	100	100:0	89
8	(+)- 1a	PMP ^e	2-N ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	16	(–)- 2f	100	100:0	90
9	(+)- 1a	PMP ^e	PhtCH ₂ ^g	CH ₂ Cl ₂	3	(–)- 2g	100	100:0	91
10	(–)- 1c	Bn	3-butenyl	CH ₂ Cl ₂	3	(–)- 2h	100	100:0	53

^aAll reactions were performed by using an azetidine-2,3-dione/carboxylic acid/isocyanide ratio of 1.00:1.05:1.10 mmol. ^bReaction progress was followed by TLC. ^cThe conversion and the *syn/anti* ratio were determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra (300 MHz) of the crude reaction mixtures before purification. ^dYield of pure *syn* isomer after flash chromatography. ^ePMP = 4-MeOC₆H₄. ^fThe crude reaction was not purified. ^gPht = Phtalimidoyl.

Table 2. Passerini Reaction of Azetidine-2,3-dione (+)-1a, Carboxylic Acids and Other Isocyanides^a

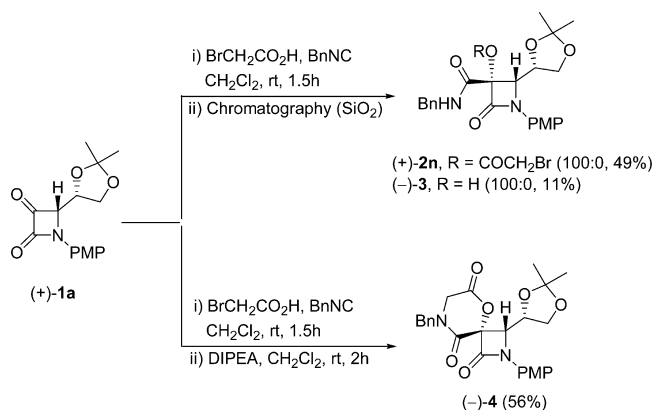
(+)-1a + R²CO₂H + R³NC $\xrightarrow[\text{Temperature}]{\text{Solvent}}$ 2

entry	R ²	R ³	solvent/T (°C)	t (h) ^b	product	conversion (%) ^c	syn/anti ^c	yield (%) ^d
1	3-butynyl	<i>t</i> Bu	CH ₂ Cl ₂ /rt	1	(+)-2i	100	100:0	88
2	Ph	TsCH ₂	CH ₂ Cl ₂ /rt	72	(+)-2j	100	100:0	95+
3	Ph	TsCH ₂	CH ₂ Cl ₂ /50 ^e	72	(+)-2j	100	100:0	97
4	Ph	TsCH ₂	CH ₃ CN/rt	72	(+)-2j	85	100:0	^f
5	Ph	TsCH ₂	CH ₃ CN/reflux	3	(+)-2j	100	100:0	89
6	Me	TsCH ₂	CH ₃ CN/reflux	22	(+)-2k	100	100:0	34
7	3-butynyl	TsCH ₂	CH ₃ CN/reflux	3	(+)-2l	100	100:0	62
8	Ph	PMP ^g	CH ₃ CN/reflux ^h	46	(+)-2m	100	100:0	74

^aAll reactions were performed by using an azetidine-2,3-dione/carboxylic acid/isocyanide ratio of 1.00:1.05:1.10 mmol. ^bReaction progress was followed by TLC. ^cConversion and the *syn/anti* ratio were determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra (300 MHz) of the crude reaction mixtures before purification. ^dYield of pure *syn* isomer after flash chromatography. ^eReaction was carried out in a sealed tube. ^fCrude reaction was not purified. ^gPMP = 4-MeOC₆H₄. ^hSecond equivalent of *p*-methoxyphenyl isocyanide was added after 12 h.

When the P3CR was studied with azetidine-2,3-dione (+)-1a, bromoacetic acid, and benzyl isocyanide, the corresponding Passerini adduct (+)-2n and 3-hydroxy-β-lactam (–)-3 were isolated (49 and 11% yields, respectively) after flash chromatography. Probably, compound (+)-2n is unstable under the acidic conditions of the chromatography and gives its *O*-deprotected derivative (–)-3. Taking advantage of the high reactivity of compound (+)-2n, we decided to carry out the Passerini reaction followed by addition of non nucleophilic base *N,N'*-diisopropylethylamine (DIPEA), affording spirocyclic β-lactam derivative (–)-4 in 56% yield (Scheme 2).

Scheme 2. Passerini Reaction of Azetidine-2,3-dione (+)-1a, Bromoacetic Acid, and Benzyl Isocyanide and Synthesis of Spirocyclic (–)-4

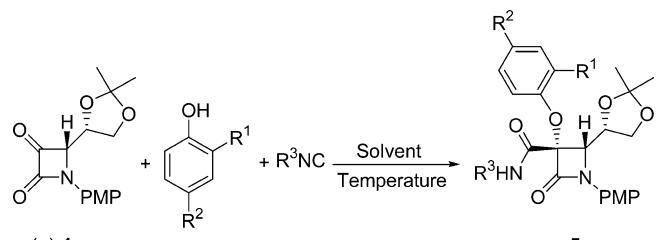


Passerini–Smiles Three-component Reaction in Azetidine-2,3-diones. The use of phenols instead of carboxylic acids is known as Passerini–Smiles reaction,¹⁸ which involves an irreversible Smiles rearrangement in place of the traditional Mumm acyl transfer of the classical Passerini reaction, affording α-aryloxy amides. Knowing that Passerini reactions usually require stronger acidic conditions than Ugi couplings, we decided to test the reaction of azetidine-2,3-dione (+)-1a and benzyl isocyanide with an electron-deficient phenol as acidic partner, such as *p*-nitrophenol (entry 1, Table 3). Thus, the

corresponding α-aryloxy amide (+)-5a was obtained in high yield and good diastereoselectivity. Analogous results were observed when the reaction was studied with *t*-butyl isocyanide (entry 2, Table 3), and when 4-nitrophenol was replaced by 2-halo-4-nitrophenols (entries 3–5, Table 3), affording compounds 5b–e in good yields. Next, we examined the reaction of azetidine-2,3-dione (+)-1a and benzyl isocyanide with *o*-nitrophenol, showing longer reaction time and a complex reaction crude, probably due to steric hindrance (entry 6, Table 3). Nevertheless, performing the reaction at 80 °C in a sealed tube allowed 100% conversion and 63% isolated yield (entry 7, Table 3). However, these results were not improved by changing dichloromethane by acetonitrile as solvent at reflux temperature or in a sealed tube at 80 °C (see entries 8 and 9, Table 3).

CuAAC of Passerini Adducts. The combination of the β-lactam skeleton and the triazole ring is present in the cephalosporin antibiotic cefatrizine,¹⁹ and in the β-lactamase inhibitor tazobactam.²⁰ In addition, in the past few years the synthesis of several 1,2,3-triazole linked β-lactams with interesting pharmacological activities has been developed.¹⁵ Taking into account the appealing properties of β-lactam-triazole hybrids, we were interested in the study of the CuAAC methodology to our Passerini products. Although the most common conditions of CuAAC use CuSO₄ with sodium ascorbate (AscNa) as a reducing agent in aqueous conditions, we were particularly interested in carrying out the CuAAC reaction in the same solvent used for the Passerini reaction, in order to study both reactions in a one pot procedure. Thus, we decided to use Cu(I) salts in anhydrous conditions to achieve our goal. First, we focused our attention in the sequential synthesis of the desired triazole compound from the isolated Passerini adduct 2. Thus, treatment of compound (+)-2d with tosylazide, CuI, and 2,6-lutidine in dichloromethane at room temperature afforded the corresponding β-lactam triazole hybrid (–)-6a in moderate yield (50%) and total regioselectivity (Scheme 3).

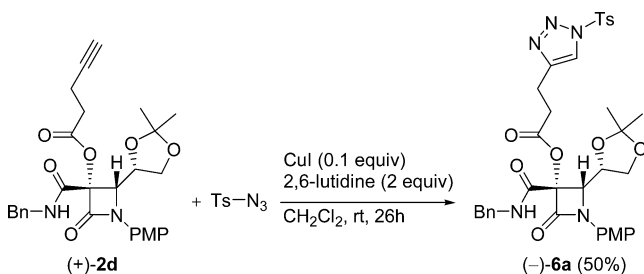
The next step was to study a tandem reaction of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 4-pentynoic acid, benzyl isocyanide, and tosyl azide in presence of CuI and 2,6-lutidine. However, under the reaction conditions tested, β-lactam-triazole hybrid (–)-6a was

Table 3. Passerini–Smiles Reaction of Azetidine-2,3-dione (+)-1a^{a,b}


entry	R ¹	R ²	R ³	solvent/T (°C)	t (h) ^c	product	syn/anti ^d	conversion (%)	yield (%) ^e
1	H	NO ₂	Bn	CH ₂ Cl ₂ /rt	53	(+)-5a	>95:5	100	79
2	H	NO ₂	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂ /rt	46	(+)-5b	>95:5	100	63
3	Br	NO ₂	Bn	CH ₂ Cl ₂ /rt	24	(+)-5c	95:5	100	94
4	Br	NO ₂	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂ /rt	24	(+)-5d	95:5	100	89
5	I	NO ₂	Bn	CH ₂ Cl ₂ /rt	21	(+)-5e	95:5	100	73
6	NO ₂	H	Bn	CH ₂ Cl ₂ /rt	168	(+)-5f	95:5	50	^f
7	NO ₂	H	Bn	CH ₂ Cl ₂ /80 ^g	168	(+)-5f	95:5	100	63
8	NO ₂	H	Bn	CH ₃ CN/reflux	26	(+)-5f	95:5	100	24
9	NO ₂	H	Bn	CH ₃ CN/80 ^g	240	(+)-5f	95:5	100	25

^aAll reactions were performed by using an azetidin-2,3-dione/phenol/isocyanide ratio of 1.00:1.05:1.10 mmol. ^bPMP = 4-MeOC₆H₄. ^cReaction progress was followed by TLC. ^dRatio was determined by integration of well-resolved signals in the ¹H NMR spectra (300 MHz) of the crude reaction mixtures before purification. ^eYield of pure *syn* isomer. ^fCrude of reaction was not purified. ^gReaction was carried out in a sealed tube.

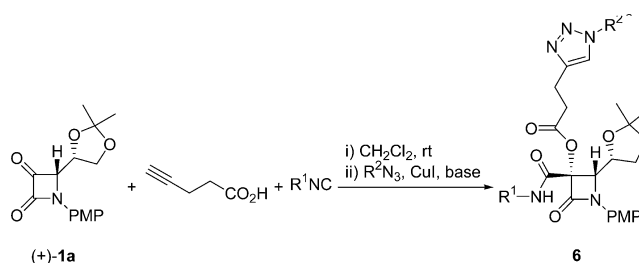
Scheme 3. CuAAC of Passerini Adduct (+)-2d



isolated after chromatography from a complex reaction mixture in only 15% yield. Then, we decided to turn our attention to the study of the one-pot reaction, treating the crude Passerini adduct (total consumption of the starting azetidine-2,3-dione **1** as checked by TLC) with tosyl azide, CuI, and 2,6-lutidine. In the event, compound (–)-**6a** was isolated in 80% yield (entry 1, Table 4). The use of other bases, such as Et₃N, DIPEA, and K₂CO₃ did not improve the yield of compound (–)-**6a** (entries 2–4, Table 4). Next, the one-pot Passerini–CuAAC was studied with *t*-butyl and benzyl isocyanide under the optimal reaction conditions, affording β-lactam-triazole hybrids (+)-**6b** and (+)-**6c** in 85% and 91% yield, respectively (entries 5 and 6, Table 4). However, the best result for the synthesis of the β-lactam-triazole hybrid (+)-**6d** was achieved using the optimized conditions for its Passerini adduct (+)-**2l** (acetonitrile at reflux temperature) followed by removal of the acetonitrile before carrying out the CuAAC step in dichloromethane (entry 7, Table 4).

When the optimum reaction conditions were applied to the reaction of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 3-azidobenzoic acid, benzyl isocyanide, and phenylacetylene, β-lactam-triazole hybrid (+)-**7** was obtained in good yield (75%, Scheme 4).

Taking into account that dimers have superior biological activity in comparison to their monomers,²¹ we were interested in synthesizing dimeric structures²² via the designed Passerini/CuAAC sequence using diazides or dialkynes. We examined the

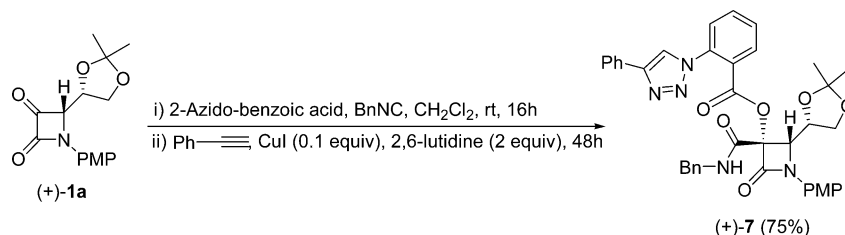
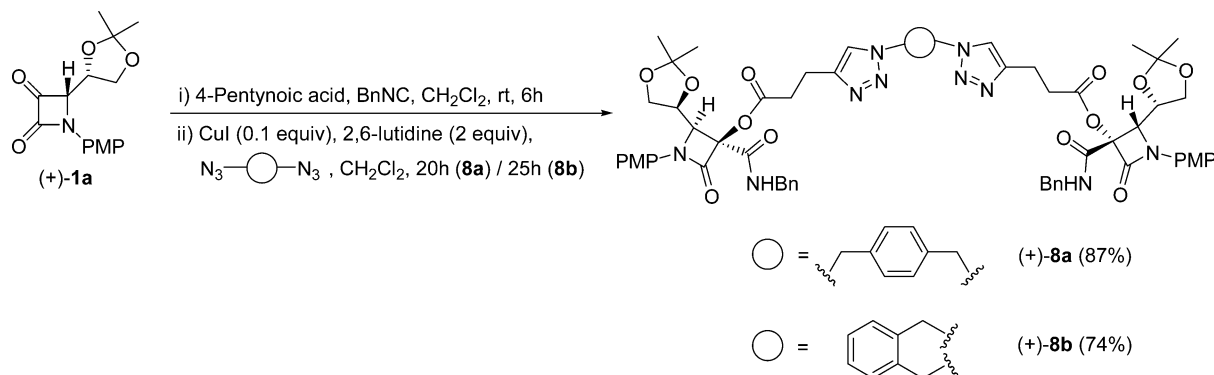
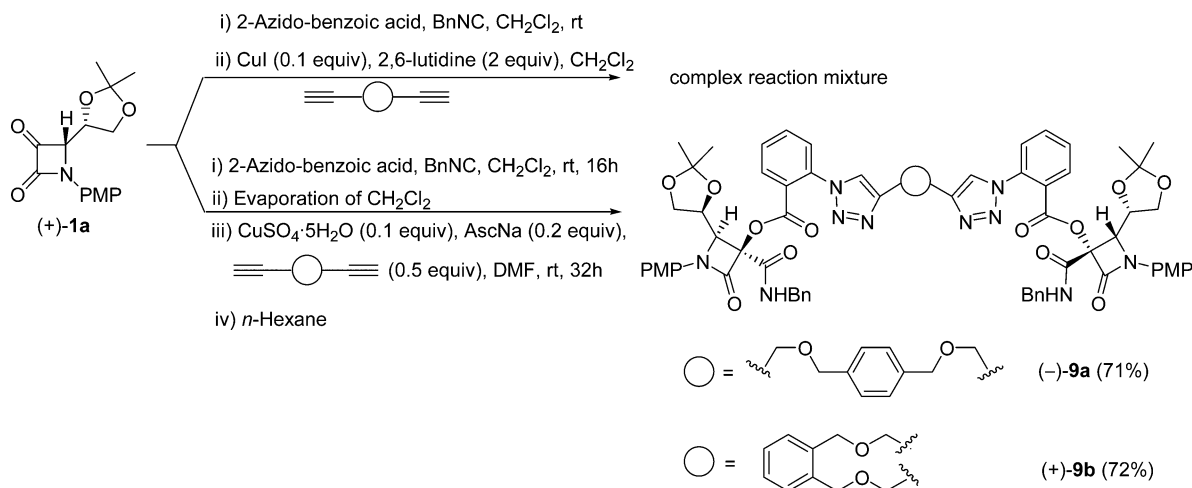
Table 4. Synthesis of β-Lactam-Triazole Hybrids **6** via One-Pot Passerini/CuAAC Reactions of Azetidine-2,3-dione (+)-1a^{a,b}

entry	R ¹	R ²	base	t (h) ^c	product	yield (%) ^d
1	Bn	Ts	2,6-lutidine	6 + 4	(–)-6a	80
2	Bn	Ts	Et ₃ N	6 + 17	(–)-6a	20
3	Bn	Ts	DIPEA ^e	6 + 22	(–)-6a	14
4	Bn	Ts	K ₂ CO ₃	6 + 20	(–)-6a	10
5	<i>t</i> -Bu	Ts	2,6-lutidine	1 + 4	(+)-6b	85
6	Bn	Bn	2,6-lutidine	6 + 17	(+)-6c	91
7	TsCH ₂	Bn	2,6-lutidine ^f	3 + 13	(+)-6d	74

^aAll P-3CR/CuAAC reactions were catalyzed by CuI (10 mol %) and performed by using an azetidin-2,3-dione/carboxylic acid/isocyanide/azide/base molar ratio of 1.00:1.05:1.10:2.00:2.00. ^bPMP = 4-MeOC₆H₄. ^cReaction time of the Passerini and the CuAAC steps. Reaction progress was followed by TLC. ^dYield of pure isolated compound. ^eDIPEA = *N,N'*-diisopropylethylamine. ^fP-3CR was carried out in MeCN while the CuAAC was performed in dichloromethane.

one-pot reaction of azetidine-2,3-dione (+)-**1a** in presence of 4-pentynoic acid and benzyl isocyanide, followed by addition of the corresponding bis-azide, affording C₂ symmetric bis(β-lactam triazole) hybrids (+)-**8a** and (+)-**8b** in good yields (87% and 74%, respectively, Scheme 5). Due to the high polarity of (+)-**8a** and (+)-**8b**, these compounds were isolated by precipitation using cool hexanes followed by filtration.

Next, we were interested in studying the reaction by using dialkynes as linkers. However, when we tested the reaction of

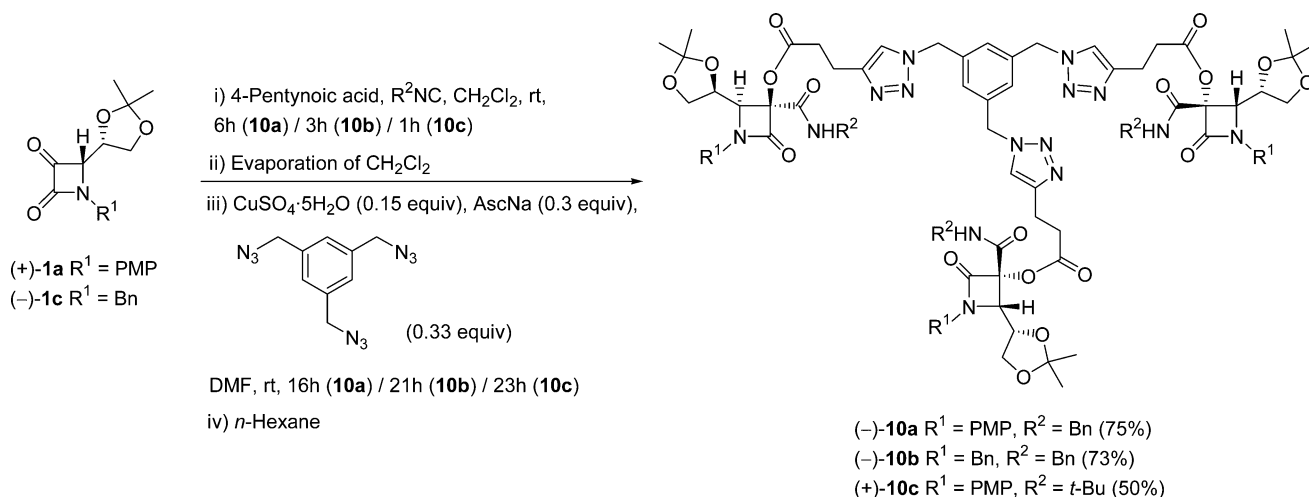
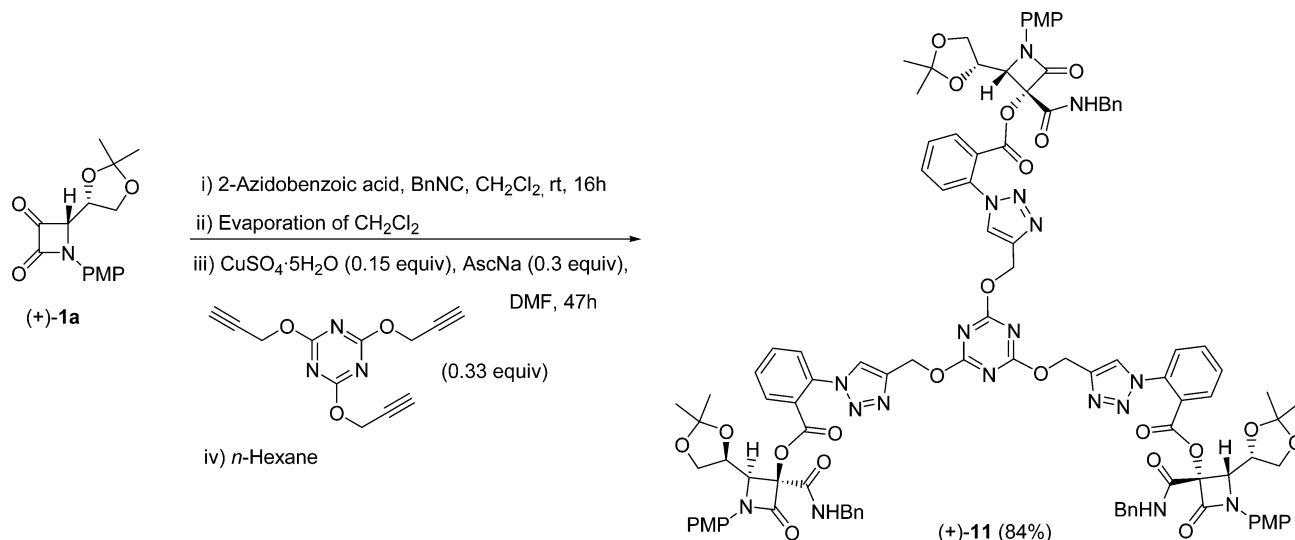
Scheme 4. Synthesis of β -Lactam-Triazole Hybrid (+)-7 via One-Pot Passerini/CuAAC Reactions of Azetidine-2,3-dione (+)-1aScheme 5. Synthesis of C₂ Symmetric Bis(β -Lactam-Triazole) Hybrids (+)-8a and (+)-8b via One-Pot Passerini/CuAAC Reactions of Azetidine-2,3-dione (+)-1aScheme 6. Synthesis of C₂ Symmetric Bis(β -Lactam-Triazole) Hybrids (–)-9a and (+)-9b via Passerini/CuAAC Sequence Using a Dialkyne as Linker

azetidine-2,3-dione (+)-1a with 2-azido-benzoic acid and benzyl isocyanide, followed by addition of CuI/2,6-lutidine and the corresponding dialkyne, a complex reaction mixture was observed. Fortunately, C₂ symmetric bis(β -lactam-triazole) derivatives (–)-9a and (+)-9b were obtained by previous formation of the Passerini adduct and evaporation of the solvent, followed by CuAAC (using the CuSO₄·5H₂O/AscNa system in dimethylformamide as solvent) (Scheme 6). Thus, compounds (–)-9a and (+)-9b were isolated in 71% and 72% yields respectively, after precipitation using cool hexanes.

Because of the importance of C₃-symmetric derivatives containing the triazole ring in their structures,²³ we decided to apply this protocol to the synthesis of tris(β -lactam-triazole) derivatives, by using either the corresponding triazides or trialkynes. However, the one-pot reaction of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 4-pentynoic acid, and benzyl isocyanide, followed by

addition of CuI, 2,6-lutidine, and 1,3,5-tris(azidomethyl)-benzene after formation of the Passerini adduct, gave a complex reaction mixture. Once again, the problem was solved evaporating the dichloromethane after completion of the Passerini reaction followed by CuAAC using the system Cu(II)/AscNa in dimethylformamide (Scheme 7). Then, C₃ symmetric tris(β -lactam-triazole) hybrids 10a–c were obtained in moderate to good yields after precipitation in cool hexanes. Analogously, when 2,4,6-tris(prop-2-ynyloxy)-1,3,5-triazine was used as linker in the CuAAC, the expected C₃ symmetric tris(β -lactam-triazole) derivative (+)-11 was obtained in excellent yield under similar reaction conditions (Scheme 8).

The diastereoselectivity in the Passerini reaction with azetidine-2,3-diones 1 is explained by the presence of a bulky chiral auxiliary at C-4, in which one face of the carbonyl group is blocked preferentially. Thus, the nucleophilic addition takes

Scheme 7. Synthesis of C₃ Symmetric Tris(β -Lactam-Triazole) Hybrids 10a–c via Passerini/CuAAC Sequence Using a Triazide as LinkerScheme 8. Synthesis of C₃-Symmetric Tris(β -Lactam-Triazole) Hybrid (+)-11 via Passerini/CuAAC Sequence Using a Trialkyne as Linker

place to the less hindered face of the carbonyl group affording Passerini adducts as single isomers.²⁴ On the other hand, the simplicity of the proton and carbon NMR spectra of bis- and tris(β -lactam-triazole) hybrids pointed to C₂- and C₃ symmetrical structures. In addition, 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles were obtained regioselectively,²⁵ which was confirmed unequivocally by single crystal X-ray analysis of compound (+)-**6b**.²⁶

CONCLUSIONS

In conclusion, the present work demonstrates the diastereoselective synthesis of various 3,3-disubstituted β -lactams via Passerini and Passerini-Smiles reactions, with stereocontrolled formation of a new quaternary stereogenic center in excellent optical purity and generally high yields. The Passerini reaction was coupled with CuAAC using the corresponding alkynes or azides to afford a family of mono- bis- and tris(β -lactam-triazole) hybrids regioselectively. This Passerini/CuAAC synthetic sequence represents a practical and efficient opportunity to obtain highly functionalized and complex β -

lactam-triazole structures, which combine the interesting biological features of the β -lactam skeleton and the 1,2,3-triazole moiety.

EXPERIMENTAL SECTION

General Methods. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a 300 MHz spectrometer. NMR were recorded in CDCl₃ or C₂D₂Cl₄ solutions. Chemical shifts are given in ppm relative to TMS (¹H, 0.0 ppm), CDCl₃ (¹³C, 77.0 ppm) or C₂D₂Cl₄ (¹H, 5.94 ppm; ¹³C, 75.5 ppm). NMR spectra of compounds **8–11** were recorded at high temperature (120–130 °C) to resolve the multiplicity of the signals. High resolution mass spectra were performed on a QTOF LC/MS spectrometer under electrospray mode (ESI) technique unless otherwise stated. Specific rotation [α]_D is given in 10⁻¹ deg cm² g⁻¹ at 20 °C, and the concentration (*c*) is expressed in grams per 100 mL. All commercially available compounds were used without further purification. Flash S-2 chromatography was performed by using silica gel 60 (230–400 mesh). Products were identified by TLC (Kieselgel 60F-254). UV light (λ = 254 nm) and a solution of phosphomolibdic acid in EtOH (1 g of phosphomolibdic acid hydrate, 100 mL EtOH) was used to develop the plates.

General Procedure for the Passerini Reaction. Synthesis of Compounds 2. **Method A.** To a solution of azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), the corresponding carboxylic acid (1.05 mmol) and the appropriate isocyanide (1.10 mmol) were sequentially added at room temperature and under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearance of the starting material (TLC). Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (2 mL) and NaHCO_3 aq. sat. (1 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×2 mL), the combined organic extracts were dried (MgSO_4), and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate mixtures. **Method B.** To a solution of azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous acetonitrile (5 mL), the corresponding carboxylic acid (1.05 mmol) and TosMIC (1.10 mmol) were sequentially added at room temperature and under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux temperature until complete disappearance of the starting material (TLC). Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and NaHCO_3 aq. sat. (4 mL) was added. The resulting reaction mixture was worked-up as indicated above (Method A). **Method C.** To a solution of azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous acetonitrile (5 mL), the corresponding carboxylic acid (1.05 mmol) and *p*-methoxyphenyl isocyanide (PMPNC) (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature and under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux temperature for 12 h. Then, a second equivalent of PMPNC was added and the resulting mixture was stirred at reflux temperature until complete disappearance of the starting material (TLC). After that, the resulting reaction mixture was worked-up as indicated above (Method B).

Passerini Adduct (+)-2a. Method A. From 50 mg (0.17 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 84 mg (92%) of compound (+)-**2a** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_D^{25} = +28.7$ (c 0.2, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.04–8.01 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.61–7.67 (m, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.22–7.32 (m, 5H), 6.89 (m, 2H), 6.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 15.0$, 6.1 Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 15.0$, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 8.8$, 6.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 8.8$, 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.46 and 1.26 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 164.4, 164.3, 160.0, 157.2, 137.0, 134.3, 130.2, 130.1, 128.8, 128.7, 127.9, 127.6, 127.5, 127.0, 114.1, 110.2, 86.4, 75.2, 66.8, 64.1, 55.4, 43.9, 26.4, 25.1; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3337, 1763, 1734, 1682; HRMS (ESI): for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 531.2126, found 531.2123.

Passerini Adduct (–)-2b. Method A. From 64 mg (0.28 mmol) of azetidine-2,3-dione (–)-**1b**, 94 mg (71%) of compound (–)-**2b** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_D^{25} = -50.8$ (c 1.6, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.03–8.00 (m, 2H), 7.63 (bt, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (bt, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.22–7.29 (m, 5H), 6.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.82 (dddd, $J = 17.2$, 10.2, 7.0, 4.8 Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 15.1$, 5.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 15.1$, 5.5 Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 15.7$, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.1$, 6.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.9$, 5.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 15.6$, 7.2 Hz, 1H), 1.43 and 1.28 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 164.5, 164.5, 162.4, 137.2, 134.2, 130.7, 130.1, 128.73, 128.66, 127.9, 127.5, 127.4, 119.1, 110.0, 87.0, 75.1, 67.0, 62.0, 44.5, 43.8, 26.6, 25.0; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3333, 1770, 1732, 1683; HRMS (ESI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 465.2020, found 465.2038.

Passerini Adduct (+)-2c. Method A. From 36 mg (0.12 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 54 mg (100%) of compound (+)-**2c** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_D^{25} = +44.2$ (c 1.7, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.60 (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 5H), 6.88 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 14.9$, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 14.9$, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 8.9$, 6.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 8.9$, 6.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.48 and 1.35 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 168.5, 164.4, 160.0, 157.2, 137.0, 130.1, 128.7, 127.6, 127.6, 120.5, 114.1, 110.2, 86.0, 75.3, 66.6, 64.3, 55.4, 43.9, 26.4,

25.1, 20.6; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3332, 1754, 1677; HRMS (ESI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 469.1969, found 469.1976.

Passerini Adduct (+)-2d. Method A. From 221 mg (0.76 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 384 mg (100%) of compound (+)-**2d** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_D^{25} = +15.5$ (c 0.6, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.59 (m, 2H), 7.34–7.24 (m, 5H), 6.92 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 14.8$, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 14.9$, 5.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 8.8$, 6.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.8$, 6.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.72–2.67 (m, 2H), 2.56–2.51 (m, 2H), 1.89 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.47 and 1.33 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 169.5, 164.1, 159.7, 157.2, 137.0, 130.1, 128.7, 127.7, 127.6, 120.6, 114.0, 110.2, 86.3, 81.8, 75.0, 69.8, 66.7, 64.1, 55.4, 43.9, 33.0, 26.4, 25.1, 14.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3295, 1758, 1678; HRMS (ESI) for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 507.2126, found 507.2124.

Passerini adduct (–)-2e. Method A. From 42 mg (0.14 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 84 mg (89%) of compound (–)-**2e** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_D^{25} = -1.3$ (c 0.4, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.02 (dd, $J = 8.0$, 0.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.8$, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.56 (td, $J = 7.6$, 1.1 Hz, 1H), 7.37–7.28 (m, 5H), 7.23 (td, $J = 7.7$, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.76 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 14.8$, 6.4 Hz, 1H), 4.53 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 14.9$, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 8.8$, 6.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 8.8$, 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.45 and 1.28 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 164.3, 164.0, 159.6, 157.3, 141.7, 137.0, 133.7, 132.9, 131.7, 130.1, 128.8, 128.1, 127.8, 127.7, 120.8, 114.1, 110.2, 94.4, 86.9, 74.9, 66.8, 63.8, 55.5, 44.1, 26.4, 25.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3333, 1764, 1680; HRMS (ESI) for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}_7^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 657.1092, found 657.1094.

Passerini Adduct (–)-2f. Method A. From 33 mg (0.11 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 58 mg (90%) of compound (–)-**2f** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_D^{25} = -17.1$ (c 1.5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.95 (dd, $J = 7.9$, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.61 (td, $J = 8.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.38–7.29 (m, 5H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 14.8$, 5.8 Hz, 1H), 4.55 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 14.8$, 5.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 8.8$, 6.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 8.8$, 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.31 and 1.48 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 164.2, 163.1, 159.4, 157.0, 140.1, 136.9, 134.7, 133.2, 130.4, 128.9, 127.85, 127.75, 125.0, 120.5, 119.9, 119.4, 114.1, 110.2, 86.9, 75.1, 66.6, 65.3, 55.4, 44.2, 26.5, 25.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3354, 2123, 1766, 1735, 1683; HRMS (ESI) for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_7^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 572.2140, found 572.2143.

Passerini Adduct (–)-2g. Method A. From 40 mg (0.14 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 76 mg (91%) of compound (–)-**2g** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_D^{25} = -13.2$ (c 3.1, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.86 (AA'BB', 2H), 7.76 (AA'BB', 2H), 7.52 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 5H), 7.07 (bs, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.56 (dd, $J = 14.8$, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 14.0$, 6.3 Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 8.6$, 6.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 9.0$, 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.43 and 1.37 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 167.1, 165.6, 163.2, 159.1, 157.3, 137.0, 134.5, 131.7, 129.9, 128.6, 127.6, 127.5, 123.8, 121.0, 114.1, 110.2, 87.2, 74.4, 66.5, 63.4, 55.4, 44.0, 38.8, 26.3, 24.9; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3342, 1764, 1722, 1683; HRMS (ESI) for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_9^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 614.2133, found 614.2132.

Passerini Adduct (–)-2h. Method A. From 46 mg (0.17 mmol) of azetidine-2,3-dione (–)-**1c**, 44 mg (53%) of compound (–)-**2h** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_D^{25} = -59.8$ (c 1.1, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.37–7.21 (m, 10H), 6.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 5.7$, 2H), 4.36–4.27 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.0$, 6.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 9.1$, 5.4 Hz, 1H), 2.67–2.61 (m, 2H), 2.54–2.48 (m, 2H), 1.84 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.33 and 1.32 (s, each

3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 169.6, 164.3, 162.4, 137.1, 134.4, 128.7, 128.7, 128.4, 127.9, 127.64, 127.61, 110.1, 86.8, 81.8, 74.7, 69.8, 66.6, 61.7, 45.7, 43.8, 32.9, 26.4, 24.9, 14.1; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3299, 1762, 1680; HRMS (ESI) for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 491.2177, found 491.2174.

Passerini Adduct (+)-2i. Method A. From 40 mg (0.14 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 58 mg (88%) of compound (+)-2i was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +53.3$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.63 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.17 (bs, 1H), 4.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.19 and 3.99 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, each 1H), 3.81 (s, 3H), 2.73–2.68 (m, 2H), 2.59–2.53 (m, 2H), 2.04 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 169.3, 163.2, 160.1, 157.1, 130.2, 120.4, 114.0, 110.1, 86.4, 81.6, 75.3, 69.8, 66.7, 64.2, 55.4, 52.2, 33.0, 28.4, 26.4, 25.0, 14.1; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3304, 1755, 1684; HRMS (ESI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 473.2282; found 473.2303.

Passerini Adduct (+)-2j. Method A. From 48 mg (0.16 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 100 mg (100%) of compound (+)-2j was obtained as a yellowish solid after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). **Method B.** From 28 mg (0.10 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 52 mg (89%) of pure compound (+)-2j was obtained. Mp: 208–210 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31.0$ (c 1.4, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.07–8.01 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.11 (2H, m), 6.91 (m, 2H), 4.85 (dd, $J = 14.2, 7.4$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.43 and 1.24 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 164.3, 164.0, 158.9, 157.2, 145.3, 134.5, 133.4, 130.2, 130.1, 129.9, 129.0, 128.9, 127.5, 120.5, 114.1, 110.2, 86.0, 75.0, 66.7, 63.7, 60.1, 55.5, 26.4, 25.0, 21.5; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3328, 1766, 1737, 1701; HRMS (ES) for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 609.1901, found 609.1894.

Passerini Adduct (+)-2k. Method B. From 39 mg (0.13 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 24 mg (34%) of compound (+)-2k was obtained as a white solid after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 2:1). Mp: 197–198 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45.6$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.70 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.49 (t, 1H, $J = 6.7$ Hz), 7.16 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.86 (dd, $J = 14.2, 7.5$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 14.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.32 and 1.45 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 168.6, 164.2, 158.9, 157.2, 145.4, 133.5, 130.0, 129.9, 128.9, 120.4, 114.1, 110.2, 85.7, 74.9, 66.5, 63.9, 60.2, 55.5, 26.4, 25.0, 21.6, 20.5; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3324, 1761, 1699; HRMS (ESI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_9\text{S}^+$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ calcd 569.1564, found 569.1553.

Passerini Adduct (+)-2l. Method B. From 49 mg (0.17 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 60 mg (62%) of compound (+)-2l was obtained as a yellowish oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.4$ (c 2.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.71 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 4.84 (dd, $J = 14.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 14.2, 6.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.60–2.55 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.45 and 1.31 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 169.6, 163.9, 158.6, 157.2, 145.4, 133.3, 130.0, 129.0, 120.5, 114.0, 110.2, 85.9, 81.8, 74.7, 70.1, 66.5, 63.8, 60.1, 55.5, 32.9, 26.4, 25.0, 21.6, 14.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3300, 1761, 1698; HRMS (ESI) for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 585.1901, found 585.1910.

Passerini Adduct (+)-2m. Method C. From 45 mg (0.15 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 61 mg (74%) of compound (+)-2m was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25.6$ (c 0.3, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.16 (bs, 1H), 8.09–8.06 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.54–7.49 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 6.93

(m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.55 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.82 and 3.78 (s, each 3H), 1.50 and 1.31 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 164.5, 162.0, 160.2, 157.2, 157.1, 134.3, 130.2, 130.1, 129.8, 128.8, 127.9, 122.1, 120.6, 114.2, 114.1, 110.3, 86.5, 75.4, 66.9, 64.4, 55.5, 55.4, 26.5, 25.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3309, 1753, 1687; HRMS (ESI) for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_8^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 547.2075, found 547.2097.

P-3CR of Azetidine-2,3-dione (+)-1a with Benzyl Isocyanide and Bromoacetic Acid. Method A. From 50 mg (0.17 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 46 mg (49%) of Passerini adduct (+)-2n and 8 mg (11%) of 3-hydroxy- β -lactam (–)-3 were obtained after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1).

Passerini Adduct (+)-2n. Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.4$ (c 1.8, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.60 (m, 2H), 7.36–7.24 (m, 5H), 6.89 (m, 2H), 6.90–6.85 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 14.3, 6.9$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 14.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.35 and 1.48 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 164.9, 163.6, 159.1, 157.4, 136.8, 129.8, 128.8, 127.72, 127.69, 120.7, 114.1, 110.4, 86.7, 75.0, 66.7, 64.2, 55.5, 44.0, 26.4, 25.0, 24.3; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 3336, 1758, 1673; HRMS (ESI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_7^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 547.1074, found: 547.1079.

3-Hydroxy- β -Lactam (–)-3. White solid. Mp: 184–186 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.8$ (c 0.4, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.54 (m, 2H), 7.36–7.20 (m, 5H), 7.01 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.98 (bs, 1H), 4.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 15.6, 6.7$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.29–4.22 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (dd, $J = 8.6, 6.1$ Hz, 1H), 1.45 and 1.37 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 167.1, 164.4, 157.2, 137.4, 130.0, 128.7, 127.7, 120.7, 114.1, 110.2, 84.6, 75.9, 66.5, 65.5, 55.4, 43.4, 26.4, 25.2; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3302, 1755, 1655; HRMS (ESI) for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 427.1864, found: 427.1861.

P-3CR-Base Promoted Cyclization Sequence. Synthesis of Spiro Compound (–)-4. To a solution of azetidine-2,3-dione (+)-1a (58 mg, 0.20 mmol) in anhydrous dichloromethane (1 mL), bromoacetic acid (29 mg, 0.21 mmol) and benzyl isocyanide (27 μL , 0.22 mmol) were successively added, at room temperature under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. Then, DIPEA was added (36 μL , 0.21 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (1 mL) and H_2O (1 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 2 mL), the combined organic extracts were dried (MgSO_4), and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography eluting with hexanes/ethyl acetate (3:1) affording 52 mg (56%) of compound (–)-4 as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.5$ (c 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.63 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 5H), 6.89 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.42 (dt, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 9.1, 6.3$ Hz, 1H), 1.53 and 1.34 (s, each 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 167.5, 165.4, 159.2, 157.2, 135.5, 129.9, 128.7, 128.3, 127.9, 120.3, 114.0, 110.4, 86.3, 75.9, 66.8, 66.3, 63.7, 55.4, 43.0, 26.5, 24.8; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν 1755, 1692; HRMS (ESI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 467.1813, found 467.1808.

General Procedure for the Passerini–Smiles Reaction. Synthesis of Compounds 5. Method A. To a solution of azetidine-2,3-dione (+)-1a (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), the corresponding phenol (1.05 mmol) and the appropriate isocyanide (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature and under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearances of the starting material (TLC). Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (2 mL) and NaHCO_3 aq. sat. (1 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 2 mL). The organic extract was washed with NaHCO_3 aq. sat. (3 \times 2 mL), dried (MgSO_4), and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography eluting with mixtures of hexanes/ethyl acetate. **Method B.** To a solution of

azetidine-2,3-dione (+)-**1a** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), the appropriate phenol (1.05 mmol) and the corresponding isocyanide (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was heated in a sealed tube at 80 °C until complete disappearance of the starting material (TLC). The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with CH₂Cl₂ (2 mL) and, then NaHCO₃ aq. sat. (1 mL) was added. The resulting reaction mixture was worked-up as indicated above (Method A).

Passerini–Smiles Adduct (+)-5a. Method A. From 35 mg (0.12 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 52 mg (79%) of compound (+)-**5a** was obtained as a yellow solid after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 3:2). Mp: 164–166 °C; [α]_D = +167.0 (c 0.4, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.12 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.27–7.20 (m, 3H), 7.04–7.02 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.48 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz), 4.59–4.50 (m, 2H), 4.46–4.41 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 14.6, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 3.85–3.81 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.54 and 1.37 (s, each 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 164.4, 160.2, 159.3, 157.4, 143.6, 136.5, 129.8, 128.7, 128.0, 127.7, 125.7, 120.5, 118.3, 114.1, 110.4, 88.7, 76.0, 66.9, 65.7, 55.5, 43.8, 26.5, 24.8; IR (KBr, cm⁻¹) ν 3351, 1756, 1676; HRMS (ESI) for C₂₉H₃₀N₃O₈⁺ (*M* + *H*)⁺ calcd 548.2027, found 548.2030.

Passerini–Smiles Adduct (+)-5b. Method A. From 35 mg (0.12 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 39 mg (63%) of compound (+)-**5b** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). [α]_D = +142.0 (c 0.4, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.24 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.95 (bs, 1H), 4.57–4.50 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.54 and 1.37 (s, each 3H), 1.24 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 163.4, 160.7, 159.6, 157.4, 143.7, 130.0, 125.6, 120.5, 118.5, 114.1, 110.4, 89.0, 76.0, 66.9, 65.7, 55.5, 52.6, 28.4, 26.5, 24.8; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν 3394, 1758, 1684; HRMS (ESI) for C₂₆H₃₂N₃O₈⁺ (*M* + *H*)⁺ calcd 514.2191, found 514.2191.

Passerini–Smiles Adduct (+)-5c. Method A. From 101 mg (0.35 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 205 mg (94%) of compound (+)-**5c** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). [α]_D = +153.4 (c 2.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.33–7.24 (m, 3H), 7.10–7.06 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.39 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.71–4.64 (m, 2H), 4.50 (dd, *J* = 14.5, 6.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 1H), 4.17–4.10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.57 and 1.38 (s, each 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 164.2, 159.4, 157.5, 156.4, 143.3, 136.6, 129.6, 129.1, 128.8, 128.0, 127.7, 124.3, 120.8, 117.4, 114.0, 112.3, 110.6, 89.3, 76.1, 67.4, 66.0, 55.4, 43.9, 26.7, 24.7; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν 3347, 1757, 1680; HRMS (ESI) for C₂₉H₂₉BrN₃O₈⁺ (*M* + *H*)⁺ calcd 626.1133, found: 626.1137.

Passerini–Smiles Adduct (+)-5d. Method A. From 101 mg (0.35 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 183 mg (89%) of compound (+)-**5d** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). [α]_D = +158.3 (c 3.2, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.84 (bs, 1H), 4.70–4.63 (m, 2H), 4.42–4.36 (m, 1H), 4.13–4.07 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.58 and 1.38 (s, each 3H), 1.28 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 163.3, 159.8, 157.5, 156.6, 143.4, 129.8, 129.2, 124.2, 120.8, 117.5, 114.1, 112.4, 110.5, 89.6, 76.0, 67.4, 66.1, 55.5, 52.8, 28.4, 26.6, 24.7; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν 3405, 1758, 1689; HRMS (ESI) for C₂₆H₃₁BrN₃O₈⁺ (*M* + *H*)⁺ calcd 592.1289, found: 592.1285.

Passerini–Smiles Adduct (+)-5e. Method A. From 103 mg (0.35 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 174 mg (73%) of compound (+)-**5e** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). [α]_D = +132.3 (c 0.8, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.61 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.9

Hz, 1H), 7.28–7.26 (m, 3H), 7.11–7.08 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.35 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.77–4.69 (m, 2H), 4.50 (dd, *J* = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 14.8, 5.8 Hz, 1H), 4.15–4.09 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.38 and 1.55 (s, each 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 164.3, 159.3, 158.8, 157.5, 143.4, 136.6, 135.2, 129.6, 128.8, 128.0, 127.7, 125.2, 121.0, 116.2, 114.0, 110.6, 89.5, 85.0, 75.8, 67.9, 65.9, 55.4, 43.9, 26.7, 24.8; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν 3361, 1759, 1680; HRMS (ESI) for C₂₉H₂₉IN₃O₈⁺ (*M* + *H*)⁺ calcd 674.0994, found 674.1007.

Passerini–Smiles Adduct (+)-5f. Method B. From 32 mg (0.11 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 38 mg (63%) of compound (+)-**5f** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). [α]_D = +66.1 (c 0.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.53 (td, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.23–7.07 (m, 4H), 7.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.94–6.87 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.58–4.51 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.34–4.28 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.55 and 1.34 (s, each 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 165.1, 159.5, 157.3, 147.7, 140.1, 136.7, 134.6, 129.8, 128.7, 127.6, 127.4, 125.3, 123.6, 120.9, 119.7, 113.9, 110.4, 89.9, 76.1, 66.9, 65.9, 55.4, 43.7, 26.6, 24.6; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν 3602, 1759, 1679; HRMS (ESI) for C₂₉H₂₉N₃NaO₈⁺ (*M* + *Na*)⁺ calcd 570.1847, found 570.1857.

General Procedure for the CuAAC. Synthesis of β -Lactam-Triazole Hybrids 6. Method A. To a solution of the appropriate Passerini adduct **2** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (3.2 mL), CuI (0.10 mmol), 2,6-lutidine (2 mmol) and tosylazide (2 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearance of the starting material (TLC). Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (6.4 mL) and NH₄Cl aq. sat. (3.2 mL) and stirred at room temperature for 30 min. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 6 mL), the combined organic extracts were dried (MgSO₄), and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography eluting with mixtures of hexanes/ethyl acetate.

General Procedure for the Passerini/CuAAC Sequence. Synthesis one-pot of β -Lactam-Triazole Hybrids 6–11. Method B. To a solution of the appropriate azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), the appropriate carboxylic acid (1.05 mmol) and the corresponding isocyanide (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at the same temperature until complete disappearances of the azetidine-2,3-dione **1** (TLC). Then, CuI (0.10 mmol), 2,6-lutidine (2 mmol) and the corresponding azide (2 mmol) were sequentially added. The resulting mixture was stirred at room temperature until complete disappearances of the corresponding Passerini adduct (TLC). After that, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) and NH₄Cl aq. sat. (3.3 mL) and stirred at room temperature for 30 min. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL), the combined organic extracts were dried (MgSO₄), and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography. **Method C.** To a solution of the appropriate azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous acetonitrile (5 mL), 4-pentynoic acid (1.05 mmol) and TosMIC (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux temperature until complete disappearances of the azetidine-2,3-dione **1** (TLC). Then, acetonitrile was evaporated under reduced pressure and CH₂Cl₂ (5 mL), CuI (0.10 mmol), 2,6-lutidine (2 mmol), and benzyl azide (2 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearances of the Passerini adduct (TLC). Then, the mixture was worked-up as indicated above (Method B). **Method D.** To a solution of the appropriate azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), 2-azido-benzoic acid (1.05 mmol) and benzyl isocyanide (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature until complete disappearance of the

azetidine-2,3-dione **1** (TLC). Then, CuI (0.10 mmol), 2,6-lutidine (2 mmol), and phenyl acetylene (2 mmol) were sequentially added. The reaction mixture was stirred at room temperature until complete disappearances of the Passerini adduct **2** (TLC). Then, the mixture was worked-up as indicated above (Method B). **Method E.** To a solution of the appropriate azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), was added 4-pentynoic acid (1.05 mmol) and benzyl isocyanide (1.10 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere until complete disappearance of the azetidine-2,3-dione **1** (TLC). Then, CuI (0.10 mmol), 2,6-lutidine (2 mmol) and the corresponding bis-azide (0.50 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearances of the Passerini adduct (TLC). Then, the mixture was worked-up as indicated above (Method B). **Method F.** To a solution of the appropriate azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), 2-azido benzoic acid (1.05 mmol) and benzyl isocyanide (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearance of the azetidine-2,3-dione **1** (TLC). Then, dichloromethane was evaporated under reduced pressure, and anhydrous DMF (10 mL), CuSO₄·5H₂O (0.10 mmol), sodium ascorbate (0.20 mmol) and the corresponding bis-alkyne (0.50 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearances of the Passerini adduct (TLC). Then, H₂O (7 mL) and ethyl acetate (10 mL) were added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 × 5 mL). The organic layer was washed with H₂O (2 × 10 mL), brine (10 mL), dried (MgSO₄) and, the solvent was removed under reduced pressure. The corresponding compound was precipitated with cool hexanes and collected by filtration. **Method G.** To a solution of the appropriate azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), 4-pentynoic acid (1.05 mmol) and the appropriate isocyanide (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearances of the azetidine-2,3-dione **1** (TLC). Then, dichloromethane was evaporated under reduced pressure, and anhydrous DMF (10 mL), CuSO₄·5H₂O (0.15 mmol), sodium ascorbate (0.30 mmol) and the corresponding tris-azide (0.33 mmol), were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearances of the Passerini adduct (TLC). Then, the mixture was worked-up as indicated above (Method F). **Method H.** To a solution of the appropriate azetidine-2,3-dione **1** (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL), 2-azido benzoic acid (1.05 mmol) and benzyl isocyanide (1.10 mmol) were sequentially added, at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearances of the azetidine-2,3-dione **1** (TLC). Then, dichloromethane was evaporated at reduced pressure, and anhydrous DMF (10 mL), CuSO₄·5H₂O (0.15 mmol), sodium ascorbate (0.30 mmol) and the corresponding tris-alkyne (0.33 mmol), were added at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred until complete disappearances of the Passerini adduct (TLC). Then, the mixture was worked-up as indicated above (Method F).

β-Lactam-Triazole Hybrid (–)-6a. Method A. From 39 mg (0.08 mmol) of Passerini adduct (+)-**2d**, 27 mg (50%) of compound (–)-**6a** was obtained as a white solid after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 2:1). **Method B.** From 65 mg (0.22 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 125 mg (80%) of pure compound (–)-**6a** was obtained. Mp.: 75–77 °C; [α]_D = –6.4 (c 0.5, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.97–7.94 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 7.36–7.25 (m, 6H), 6.88 (m, 2H), 4.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 14.9, 6.1 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.88–2.81 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 and 1.30 (s, each 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 170.2, 164.3, 159.6, 157.2, 147.3, 145.1, 137.4, 132.9, 130.4, 130.1, 128.7, 128.6, 127.6, 127.4, 121.2, 120.8, 114.1, 110.2, 86.6, 75.1, 66.6, 64.1, 55.4, 43.8, 32.6, 26.4, 25.0, 21.8, 20.4; IR (KBr,

cm^{–1}) ν 3327, 1743, 1661; HRMS (ESI) for C₃₅H₃₈N₅O₉S⁺ (M + H)⁺ calcd 704.2385, found 704.2393.

β-Lactam-Triazole Hybrid (+)-6b. Method B. From 50 mg (0.17 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 97 mg (85%) of compound (+)-**6b** was obtained as a white solid after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). Mp.: 154–155 °C; [α]_D = +25.0 (c 0.2, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.00 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.19 (bs, 1H), 4.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.31 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 170.0, 163.4, 160.1, 157.1, 147.2, 145.2, 133.1, 130.4, 130.2, 128.7, 121.3, 120.4, 114.0, 110.2, 86.3, 75.4, 66.6, 64.4, 55.4, 52.3, 32.6, 28.4, 26.4, 24.9, 21.8, 20.3; IR (KBr, cm^{–1}) ν 3366, 1761, 1683; HRMS (ESI) for C₃₂H₄₀N₅O₉S⁺ (M + H)⁺ calcd 670.2541, found: 670.2564.

β-Lactam-Triazole Hybrid (+)-6c. Method B. From 39 mg (0.13 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 78 mg (91%) of compound (+)-**6c** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:2). [α]_D = +11.7 (c 1.4, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.92 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.36–7.21 (m, 11H), 6.87 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 15.0, 6.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 15.0, 5.8 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.06–3.04 (m, 2H), 2.86–2.85 (m, 2H), 1.44 and 1.32 (s, each 3H); ¹³C NMR (75 MHz, C₂D₂Cl₄, 110 °C) δ 171.7, 166.1, 161.3, 159.0, 147.1, 139.4, 136.1, 132.0, 130.6, 130.2, 130.1, 129.5, 129.0, 128.8, 122.8, 122.6, 116.0, 111.7, 88.6, 78.8, 68.2, 66.3, 57.2, 55.7, 45.4, 34.9, 28.0, 26.7, 22.4; IR (CHCl₃, cm^{–1}) ν 3234, 1767, 1674; HRMS (ESI) for C₃₅H₃₇N₅NaO₇⁺ (M + Na)⁺ calcd 662.2585, found 662.2588.

β-Lactam-Triazole Hybrid (+)-6d. Method C. From 49 mg (0.17 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 88 mg (74%) of compound (+)-**6d** was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). [α]_D = +12.4 (c 1.6, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 9.16 (bs, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 3H), 7.31–7.28 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.77 (AB, 2H), 4.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.32–4.26 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.09 (bs, 2H), 2.84 (bs, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.44 and 1.31 (s, each 3H); ¹³C NMR (75 MHz, C₂D₂Cl₄, 110 °C) δ 171.8, 166.5, 160.0, 158.7, 146.8, 146.7, 135.7, 135.6, 131.6, 131.3, 130.8, 130.7, 130.5, 129.8, 122.9, 122.3, 115.7, 111.8, 88.4, 79.0, 68.0, 65.4, 62.3, 57.2, 55.9, 34.9, 28.0, 26.6, 23.2, 22.2; IR (CHCl₃, cm^{–1}) ν 3193, 1770, 1692; HRMS (ESI) for C₃₆H₄₀N₅O₉S⁺ (M + H)⁺ calcd 718.2541, found 718.2560.

β-Lactam-Triazole Hybrid (+)-7. Method D. From 54 mg (0.19 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 94 mg (75%) of compound (+)-**7** was obtained as a white solid after purification by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 1:1). Mp.: 125–127 °C; [α]_D = +37.4 (c 0.2, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.14 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.87–7.84 (m, 2H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.43–7.19 (m, 8H), 6.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 15.0, 6.1 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.40 and 1.29 (s, each 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 163.9, 163.8, 159.0, 157.2, 148.6, 137.3, 135.7, 133.6, 131.4, 129.8, 129.8, 129.7, 128.8, 128.6, 128.5, 127.6, 127.4, 126.0, 125.8, 125.6, 120.92, 120.87, 114.0, 110.2, 87.2, 74.7, 66.6, 63.9, 55.4, 43.9, 26.3, 25.0; IR (KBr, cm^{–1}) ν 3359, 1766, 1680; HRMS (ESI) for C₃₈H₃₅N₅NaO₇⁺ (M + Na)⁺ calcd 696.2429, found 696.2432.

C₂ Symmetric β-Lactam-Triazole Hybrid (+)-8a. Method E. From 54 mg (0.19 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-**1a**, 97 mg (87%) of compound (+)-**8a** was obtained as a white solid after precipitation with cool hexanes. Mp.: 114–116 °C; [α]_D = +18.9 (c 0.4, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, C₂D₂Cl₄, 120 °C) δ 7.57 (m, 4H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.33–7.21 (m, 16H), 6.89 (m, 4H), 5.38 (s, 4H), 4.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.52 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 15.1, 5.8 Hz,

2H), 4.35 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 8.8, 6.7$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 8.8, 6.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.86–2.82 (m, 4H), 1.45 and 1.33 (s, each 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 171.6, 166.0, 161.4, 159.2, 147.3, 139.3, 136.8, 132.1, 130.1, 130.0, 129.0, 128.8, 123.0, 122.7, 116.1, 111.6, 88.6, 76.9, 68.3, 66.5, 57.2, 55.1, 45.4, 34.9, 27.9, 26.7, 22.4; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3246, 1765, 1675; HRMS (ESI) for $\text{C}_{64}\text{H}_{69}\text{N}_{10}\text{O}_{14}^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 1201.4989, found 1201.4971.

C₂ Symmetric β -Lactam-Triazole Hybrid (+)-8b. Method E. From 60 mg (0.21 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 91 mg (74%) of compound (+)-8b was obtained as a white solid after precipitation in cooled hexanes. Mp.: 127–129 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +4.5$ (c 0.6, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 7.56 (m, 4H), 7.42 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.37–7.24 (m, 16H), 6.88 (m, 4H), 5.47 (s, 4H), 4.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.50 (dd, $J = 15.0, 5.8$ Hz, 2H), 4.42 (dd, $J = 14.9, 5.4$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.84 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 1.44 and 1.33 (s, each 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 171.6, 166.0, 161.3, 159.1, 143.2, 139.3, 134.6, 132.1, 132.0, 131.3, 130.0, 128.9, 128.8, 123.2, 122.6, 116.0, 111.7, 88.6, 76.8, 68.2, 66.4, 57.2, 52.8, 45.4, 34.8, 28.0, 26.7, 22.4; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3336, 1765, 1676; HRMS (ESI) for $\text{C}_{64}\text{H}_{69}\text{N}_{10}\text{O}_{14}^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 1201.4989, found 1201.4993.

C₂ Symmetric β -Lactam-Triazole Hybrid (–)-9a. Method F. From 51 mg (0.17 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 84 mg (71%) of compound (–)-9a was obtained as a white solid after precipitation with cool hexanes. Mp.: 130–132 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -3.5$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.35–7.327 (m, 6H), 6.87 (m, 4H), 6.74 (bs, 2H), 4.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.74, 4.64 (s, each 4H), 4.54–4.52 (m, 4H), 4.26 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.83–3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 1.40 and 1.29 (s, each 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 165.3, 164.9, 160.7, 159.2, 147.9, 139.2, 139.1, 137.5, 135.0, 132.8, 131.8, 131.3, 130.1, 129.4, 129.0, 128.9, 127.6, 127.5, 125.5, 122.9, 116.0, 111.7, 89.2, 76.3, 74.0, 68.2, 65.8, 65.3, 57.2, 45.5, 27.9, 26.7; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3365, 1766, 1680; HRMS (ESI) for $\text{C}_{74}\text{H}_{73}\text{N}_{10}\text{O}_{16}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 1357.5201, found 1357.5211.

C₂ Symmetric β -Lactam-Triazole Hybrid (+)-9b. Method F. From 52 mg (0.18 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 88 mg (72%) of compound (+)-9b was obtained as a white solid after precipitation with cool hexanes. Mp.: 147–149 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +10.5$ (c 0.1, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.68 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.30–7.20 (m, 14H), 6.86 (m, 4H), 6.77 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.76, 4.73 (s, each 4H), 4.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H), 4.26 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.98 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 2H), 3.82–3.77 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 1.39 and 1.28 (s, each 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 165.3, 164.9, 160.8, 159.2, 147.8, 139.1, 138.0, 137.4, 135.0, 132.7, 131.8, 131.2, 130.6, 130.1, 129.4, 129.0, 128.8, 127.7, 127.4, 125.6, 122.9, 116.0, 111.7, 89.2, 76.3, 71.8, 68.2, 65.8, 65.3, 57.2, 45.5, 27.9, 26.7; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3354, 1766, 1681; HRMS (ESI) for $\text{C}_{74}\text{H}_{73}\text{N}_{10}\text{O}_{16}^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 1357.5201, found 1357.5210.

C₃ Symmetric β -Lactam-Triazole Hybrid (–)-10a. Method G. From 66 mg (0.27 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 99 mg (75%) of compound (–)-10a was obtained as a white solid after precipitation with cool hexanes. Mp.: 132–134 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -6.2$ (c 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 130 °C) δ 7.54 (m, 6H), 7.29–7.21 (m, 21H), 7.02 (s, 3H), 6.87 (m, 6H), 5.35 (s, 6H), 4.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 4.50 (dd, $J = 15.0, 6.1$ Hz, 3H), 4.42 (dd, $J = 14.8, 5.6$ Hz, 3H), 4.37 (q, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.07 (dd, $J = 8.8, 6.7$ Hz, 3H), 3.84 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 3H), 3.79 (s, 9H), 3.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 6H), 2.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.44 and 1.33 (s, each 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 130 °C) δ 171.6, 166.0, 161.5, 159.3, 147.3, 139.4, 138.6, 132.1, 130.0, 129.0, 128.8, 128.7, 123.2, 122.7, 116.1, 111.7, 88.6, 76.9, 68.3, 66.6, 57.2, 54.8, 45.4, 34.9, 27.9, 26.7, 22.4; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3247, 1766, 1674; HRMS (ESI) for $\text{C}_{93}\text{H}_{101}\text{N}_{15}\text{O}_{21}^{+2}$ ($\text{M} + 2\text{H}$) $^{+2}$ calcd 881.8643, found 881.8636; Anal. Calcd for $\text{C}_{93}\text{H}_{99}\text{N}_{15}\text{O}_{21}$: C, 63.36; H, 5.66; N, 11.92. Found: C 63.08; H 5.45; N 12.03.

C₃ Symmetric β -Lactam-Triazole Hybrid (–)-10b. Method G.

From 55 mg (0.20 mmol) of azetidine-2,3-dione (–)-1c, 84 mg (73%) of compound (–)-10b was obtained as a white solid after precipitation with cool hexanes. Mp.: 114–116 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -61.2$ (c 0.3, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 7.28–7.21 (m, 36H), 7.02 (bs, 3H), 5.34 (bs, 6H), 4.76 (d, $J = 15.0$ Hz, 3H), 4.46–4.40 (m, 6H), 4.32 (d, $J = 15.2$ Hz, 3H), 4.27–4.03 (m, 6H), 3.95 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 3H), 3.68 (dd, $J = 8.7, 6.4$ Hz, 3H), 3.02 (m, 6H), 2.80 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.33 and 1.31 (s, each 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 171.8, 166.1, 163.9, 147.4, 139.4, 138.5, 136.6, 130.1, 130.0, 129.8, 129.2, 128.9, 128.8, 123.2, 111.5, 89.1, 76.8, 68.2, 64.3, 54.7, 47.6, 45.2, 34.7, 28.0, 26.6, 22.4; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3245, 1774, 1672; HRMS (ESI) for $\text{C}_{93}\text{H}_{100}\text{N}_{15}\text{O}_{18}^+$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ calcd 1714.7365, found 1714.7377.

C₃ Symmetric β -Lactam-Triazole Hybrid (+)-10c. Method G.

From 54 mg (0.19 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 51 mg (50%) of compound (+)-10c was obtained as a white solid after precipitation with cool hexanes. Mp.: 130–132 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +26.5$ (c 0.1, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 7.57 (m, 6H), 7.34, 7.10 (s, each 3H), 6.88 (m, 6H), 6.21 (bs, 3H), 5.42 (s, 6H), 4.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 4.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.07 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 3H), 3.87 (dd, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 3H), 3.80 (s, 9H), 3.06 (t, $J = 6.6$ Hz, 6H), 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (s, 27H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 171.6, 164.8, 161.9, 159.0, 147.3, 138.6, 132.1, 128.8, 123.2, 122.4, 116.0, 111.7, 88.5, 77.0, 68.3, 66.6, 57.2, 54.8, 53.7, 34.8, 30.1, 28.0, 26.7, 22.5; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3347, 1762, 1680; HRMS (ESI) for $\text{C}_{84}\text{H}_{107}\text{N}_{15}\text{O}_{21}^{+2}$ ($\text{M} + 2\text{H}$) $^{+2}$ calcd 830.8877, found 830.8890.

C₃ Symmetric β -Lactam-Triazole Hybrid (+)-11. Method H.

From 83 mg (0.28 mmol) of azetidine-2,3-dione (+)-1a, 155 mg (84%) of compound (+)-11 was obtained as a white solid after precipitation with cool hexanes. Mp.: 166–168 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +43.2$ (c 0.1, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 8.04 (s, 3H), 7.97 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 3H), 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 3H), 7.58 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 3H), 7.49 (m, 6H), 7.50–7.40 (m, 3H), 7.34–7.19 (m, 15H), 6.86 (m, 6H), 6.74 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H), 5.67 (s, 6H), 4.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 4.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 4.26 (q, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.98 (dd, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 3H), 3.83–3.79 (m, 3H), 3.77 (s, 9H), 1.38 and 1.27 (s, each 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120 °C) δ 174.6, 165.2, 164.8, 160.8, 159.2, 144.9, 139.1, 137.3, 135.1, 132.8, 131.7, 131.4, 130.1, 129.0, 128.9, 127.9, 127.4, 126.7, 122.9, 116.1, 111.7, 89.2, 76.3, 68.2, 65.7, 62.9, 57.2, 45.5, 27.8, 26.7; IR (KBr, cm^{-1}) ν 3351, 1766, 1681; HRMS (ESI) for $\text{C}_{102}\text{H}_{98}\text{N}_{18}\text{O}_{24}^{+2}$ ($\text{M} + 2\text{H}$) $^{+2}$ calcd 979.3495, found 979.3500.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

X-ray crystallographic data for (+)-6b (CIF). Crystal structure of (+)-6b and copies of NMR spectra (^1H , ^{13}C) for compounds 2–11. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*alcaideb@quim.ucm.es

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank MICINN (Project CTQ2009-09318), Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) (Project S2009/PPQ-1752) and UCM-Santander (Grant GR35/10-A) for financial support. R.C. thanks the MEC for a predoctoral grant.

■ REFERENCES

(1) (a) *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I and II*; Orru, R. V. A., Ruijter, E., Eds.; Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg,

2010. (b) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463. (c) *Multicomponent Reactions*: Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005. For recent reviews about asymmetric multicomponent reactions (AMCRs) see: (d) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156. (e) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.
- (2) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.
- (3) Kalinski, C.; Leomine, H.; Schmidt, J.; Burdack, C.; Kolb, J.; Umkehrer, M.; Ross, G. *Synthesis* **2008**, 4007.
- (4) (a) Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A. *Synlett* **2010**, 23. (b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- (5) For a selected recent work, see: Pando, O.; Stark, S.; Denkert, A.; Porzel, A.; Preusentanz, R.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7692.
- (6) For selected works, see: (a) Brioché, J.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432. (b) Okandeji, B. O.; Sello, J. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5067. (c) Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762. (d) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 985.
- (7) For a detailed mechanism of the Passerini reaction, see: Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 644.
- (8) (a) Pando, O.; Stark, S.; Denkert, A.; Porzel, A.; Preusentanz, R.; Wessjohann, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7692. (b) Scheffelaar, R.; Nijenhuis, R. A. K.; Paravidino, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Ehlers, A. W.; de Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 660.
- (9) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (10) For themed issues of the applications of the “click chemistry”, see: (a) Finn, M. G.; Fokin, V. V. *Eds. Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1221. (b) Wang, Q.; Hawker, C. *Eds. Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2565.
- (11) The research groups of Meldal and Sharpless reported independently the CuAAC: (a) Meldal, M.; Christensen, C.; Tornøe, C. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- (12) For a recent review on 1,2,3-triazoles as pharmacophores, see: Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.
- (13) (a) Yakushiji, F.; Tanaka, H.; Muguruma, K.; Iwasashi, T.; Yamazaki, Y.; Hayashi, Y. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 12587. (b) Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674.
- (14) See for instance: (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Quirós, T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 585. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 4968. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Callejo, R.; Ruiz, M. P.; Arnó, M.; Domingo, L. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1688. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; Torres, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1277. (e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Carrascosa, R.; Martínez del Campo, T. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 13243.
- (15) For promising medical properties of hybrids containing both moieties, see: (a) Singh, P.; Singh, P.; Kumar, M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, K.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bissety, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 57. (b) Singh, P.; Raj, R.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bedi, P. M. S.; Kaur, T.; Saxena, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 594. (c) Gavrilyuk, J. I.; Wuellner, U.; Barbas, C. F., III *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1421. (d) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Chavan, P. S.; Desphande, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2043. (e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Balentová, E.; Azcune, I.; Santos, J. I.; Jiménez-Barbero, J.; Cañada, J.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2227.
- (16) (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5208. For a review on the chemistry of azetidine-2,3-diones, see: (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 315.
- (17) (a) Shapiro, N.; Vigalok, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2849. (b) Pirrung, M. C.; Sarma, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444.
- (18) For a recent revision of the Ugi and Passerini-Smiles coupling, see: (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 855. For selected works, see: (d) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169. (b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021–5023. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961.
- (19) Neu, H. C.; Fu, K. P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 209.
- (20) (a) Bebrone, C.; Lassaux, P.; Vercheval, L.; Sohier, J.-S.; Jehaes, A.; Sauvage, E.; Galleni, M. *Drugs* **2010**, *70*, 561. (b) Drawz, S. M.; Bonomo, R. A. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 160.
- (21) The increased antibacterial activity of β -lactam/glycopeptide heterodimers in comparison with their monomeric components has been reported: (a) Long, D. D.; Aggen, J. B.; Christensen, B. G.; Judice, J. K.; Hegde, S. S.; Kaniga, K.; Krause, K. M.; Linsell, M. S.; Moran, E. J.; Pace, J. L. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 595. For a report describing the synthesis of β -lactam/1,2,3-triazole dimers with antifungal and antibacterial activity, see: (b) Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; Kadreppa, S.; Chattopadhyay, S.; Gonnade, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3823.
- (22) Recently, we have reported the synthesis of C_2 symmetric β -lactams via double $[2 + 2]$ cycloaddition of allenyl- β -lactams, see: (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 364. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 9987.
- (23) For the synthesis of (tris)triazoles using the CuAAC methodology, see: (a) Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 3798. (b) Özçubukçu, S.; Ozkal, E.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680. (c) Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
- (24) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Cabrero, G.; Callejo, R.; Ruiz, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4434.
- (25) In contrast to the thermal Huisgen 1,3-cycloaddition which afford a mixture of 1,4 and 1,5-triazole regioisomers, CuAAC allows the synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles regioselectively. See: Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- (26) X-ray data of (+)-**6b**: crystallized from hexanes/ CH_2Cl_2 at 20 °C; $C_{32}H_{39}N_5O_9S$ (M_r = 669.74); orthorhombic; space group = $P2(1)2(1)2(1)$; a = 9.3080 (7), b = 12.2700 (9), c = 31.682 (2) Å; α = 90, β = 90, γ = 90; V = 3618.3 (5) Å³; Z = 4; ρ_{calcd} = 1.229 mg m⁻³; μ = 0.145 mm⁻¹; $F(000)$ = 1416. A transparent crystal of dimensions 0.40 × 0.10 × 0.08 mm³ was used; 7105 $[R(int)$ = 0.0781] independent reflections were collected. Data were collected [Mo $K\alpha$ radiation (λ = 0.71073 Å)] over a hemisphere of the reciprocal space by combination of three exposure sets. Each exposure of 20 and 30 s covered 0.3 in γ . The structure was solved by direct methods and Fourier synthesis. It was refined by full-matrix least-squares procedures on F^2 (SHELXL-97). The nonhydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined only in terms of their coordinates. CCDC-873490 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Center via www.cam.ac.uk/data_request/cif.